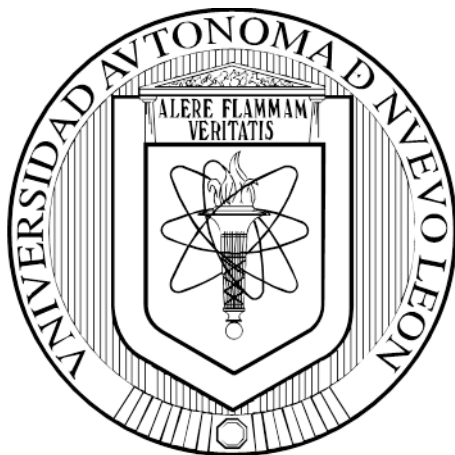


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO CLAVE EN LA SÍNTESIS DE LA
MACROLACTAMA DE GLIDOBACTIN A MEDIANTE LA REACCIÓN DE
MULTICOMPONENTES DE UGI**

PRESENTADA POR

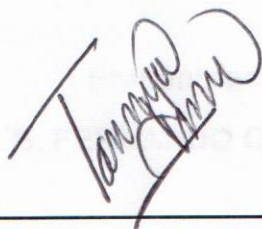
Q. F. B. FERNANDO OVIEDO GARZA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN
QUÍMICA BIOMÉDICA**

DICIEMBRE, 2017

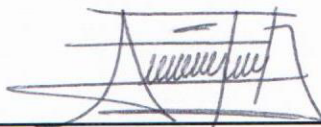
**PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO CLAVE EN LA SÍNTESIS DE LA
MACROLACTAMA DE GLIDOBACTIN A MEDIANTE LA REACCIÓN DE
MULTICOMPONENTES DE UGI.**

Aprobación de la Tesis:



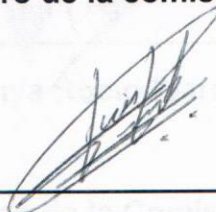
Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera

Directora de Tesis



Dr. C. Eugenio Hernández Fernández

Miembro de la comisión



Dr. C. José Luis Hernández García

Miembro de la comisión



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

**PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO CLAVE EN LA SÍNTESIS DE LA
MACROLACTAMA DE GLIDOBACTIN A MEDIANTE LA REACCIÓN DE
MULTICOMPONENTES DE UGI.**

Presentado por:

Q. F. B. FERNANDO OVIEDO GARZA

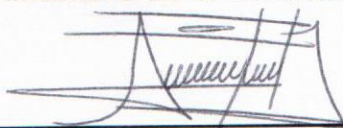
Este trabajo se realizó en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección de la Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera y como miembros de la comisión el Dr. C. Eugenio Hernández Fernández y el Dr. C. José Luis Hernández García.

Directora



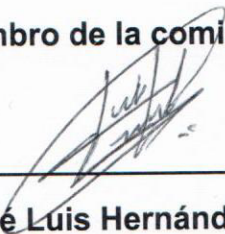
Dra. Q. Tannya Rocío Ibarra Rivera

Miembro de la Comisión



Dr. C. Eugenio Hernández Fernández

Miembro de la comisión



Dr. C. José Luis Hernández García

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a mi familia especialmente a mis padres que nunca han repelado y, en cambio, han apoyado mi decisión por desarrollarme en el campo de la investigación; a mi esposa... sin ti todo logro en mi vida es banal, gracias por alentarme a cumplir mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a mi directora de tesis, Dra., se que no fue fácil tenerme como alumno, quiero que sepa que le tengo un gran aprecio, respeto y admiración.

Agradezco a mi comisión de tesis, todos sus comentario, sugerencias y correcciones, siempre fueron bien recibidos.

Agradezco al departamento de RMN, especialmente a la Dra. Verónica y a la Dra. Alma que, siempre tuvieron disposición para la lectura de mis muestras.

Agradezco a mis compañeros de Química Analítica que siempre estuvieron dispuestos a escucharme y apoyarme.

Agradezco al departamento de Química Analítica y a su personal por recibirme y apoyarme en caso de que lo requiriera.

Agradezco al CONACYT por otorgarme la manutención durante estos dos años.

RESUMEN

Q. F. B. Fernando Oviedo Garza
Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina
Título del Estudio:

Fecha de graduación: Diciembre, 2017

PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO CLAVE EN LA SÍNTESIS DE LA MACROLACTAMA DE GLIDOBACTIN A MEDIANTE LA REACCIÓN DE MULTICOMPONENTES DE UGI.

Candidato para el grado de Maestro en Ciencias
con Orientación en Química Biomédica

Número de páginas: 74

Área de estudio: Química Orgánica.

Propósito y Método de Estudio: Las Reacciones de Multicomponentes (RMCs) son metodologías ampliamente utilizadas en la síntesis orgánica destacando aquellas que utilizan materias primas del tipo isonitrilo debido a que su reactividad peculiar (nucleófilo/electrófilo) es aprovechada para incrementar la eficiencia atómica de los productos formados. Dado que las RMCs permiten obtener estructuras complejas, una de sus aplicaciones más importantes es la síntesis de productos naturales con actividad biológica. En esta área, el empleo de moléculas bifuncionales facilita la generación de macroheterociclos en este tipo de reacciones. Por otro lado, glidobactin A es un producto natural citotóxico macrolactámico que hasta el momento solo se ha reportado un solo método de síntesis. Debido a la importancia en su actividad biológica y mecanismo de acción de glidobactin A es deseable el desarrollo de una metodología que permita obtener fácilmente este producto natural y/o análogos que mejoren sus propiedades farmacológicas. El compuesto **5** preparado en este trabajo contiene todos los átomos necesarios del esqueleto hidrocarbonado de la macrolactama de glidobactin A. En sus extremos posee los grupos funcionales que en pocos pasos puede ser transformados al bifuncional necesario para llevar a cabo una RMCs de Ugi en la obtención de la macrolactama de glidobactin A. El simple cambio de las materias primas podría generar análogos a glidobactin A en pocos pasos de reacción. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue obtener el precursor de la molécula bifuncional requerida para la síntesis de la macrolactama de glidobactin A mediante una reacción de multicomponentes de Ugi. El compuesto **5** podrá en un futuro inmediato ser funcionalizado (oxidación del alcohol primario a aldehído y deshidratación de la formamida a isonitrilo) para obtener el bifuncional de la reacción de multicomponentes de Ugi.

Contribuciones y conclusiones: El intermediario **5** se preparó en seis pasos con un rendimiento global del 25%. Se obtuvo la reducción de un etil éster a su respectivo alcohol mediante con $\text{NaBH}_4\text{-MeOH}$. Se logró realizar la hidrogenación catalítica del grupo nitrilo presente en uno de nuestros intermediarios en condiciones suaves y con buen rendimiento. La reducción paso a paso con borohidruro seguida de la hidrogenación con Nickel-Raney permitió mejorar los resultados descritos en la literatura con compuestos similares que son usados en la síntesis de estatinas. Se obtuvo selectivamente y en buen rendimiento el aminoácido vinílico mediante una reacción HWE usando las condiciones descritas por Helquist que son más suaves y fáciles de usar en el laboratorio. La activación del aminoácido vinílico con NHS permitió tener un buen rendimiento en la amidación posterior. El ZnBr_2 elimina selectivamente el grupo protector Boc en presencia del TBS. El etil formiato en calentamiento a reflujo no resultó selectivo en la N-formilación de un compuesto que posee un hidróxido libre. La preparación del compuesto **5** incluye 6 pasos con un rendimiento del 25%

1.2.2 Objetivos específicos

Firma del Director de Tesis

2 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Material de Laboratorio

2.2 Equipos

2.3 Reactivos

2.4 Metodología

Dra. Tanyia Rocío Ibarra Rivera

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Definición de una Reacción de Multicomponentes	1
1.2 Reacciones de Multicomponentes con Isonitrilos	2
1.2.1 Mecanismo de Reacción de Multicomponentes de Ugi	4
1.2.2 Formación de Heterociclos Mediante RMC Ugi	5
1.3 El proteosoma	8
1.3.1 Inhibidores del proteosoma	10
1.4 Sirbactinas	12
1.4.1 Actividad biológica de las sirbactinas	13
1.4.2 Síntesis de sirbactinas	14
1.5 Estrategia Sintética	16
1.5.1 Esquema general de síntesis	18
1.6 Justificación	19
1.7 Objetivos	20
1.7.1 Objetivo general	20
1.7.2 Objetivos específicos	20
2. MATERIALES Y MÉTODOS	21
2.1 Material de Laboratorio	21
2.2 Equipos	22
2.3 Reactivos	23
2.4 Metodología	25

2.4.1 Generalidades	25
2.4.1.1 (R)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-4-cianobutanoato de etilo (10)	26
2.4.1.2 (R)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentanitrilo (11)	26
2.4.1.3 (R)-5-amino-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-pentan-1-ol (6)	27
2.4.1.4 (S)-<i>tert</i>-butil (1-oxopropan-2-il)carbamato (12)	27
2.4.1.5 Ácido (S,E)-4-((<i>tert</i>butoxicarbonil)amino)pent-2-enóico (7)	28
2.4.1.6 <i>tert</i>-butil ((S,E)-5-(((R)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentil)amino)-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato (13)	29
2.4.1.7 (S,E)-N-((R)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentil)-4-formamidopent-2-enamida (5)	30
2.4.2 Caracterización estructural de los compuestos obtenidos	30
3. RESULTADOS	32
3.1 (R)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-4-cianobutanoato de etilo (10)	32
3.2 (R)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentanitrilo (11)	33
3.3 (R)-5-amino-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-pentan-1-ol (6)	33
3.4 (S)-<i>tert</i>-butil (1-oxopropan-2-il)carbamato (12)	34
3.5 Ácido (S,E)-4-((<i>tert</i>butoxicarbonil)amino)pent-2-enóico (7)	35
3.6 <i>tert</i>-butil ((S,E)-5-(((R)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentil)amino)-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato (13)	35
3.7 (S,E)-N-((R)-3-((<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentil)-4-formamidopent-2-enamida (5)	36
4. DISCUSIÓN	38

4.1 Obtención de (R)-5-amino-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-pentan-1-ol (6)	38
4.1.1 Protección del grupo OH con el grupo TBS	40
4.1.2 Reducción del Grupo Etil Éster con NaBH ₄	42
4.1.3 Reducción del grupo nitrilo con H ₂ /Raney-Ni	45
4.2 Obtención de Ácido (S,E)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)pent-2-enóico (7)	47
4.2.1 Oxidación del OH con DMP	48
4.2.2 Olefinación de HWE	49
4.3 Obtención de (S,E)-N-((R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentil)-4-formamidopent-2-enamida (5)	52
4.3.1 Amidación con el aminoácido vinílico activado	52
4.3.2 Desprotección/formilación del compuesto 13	54
4.4 Aproximación en la Síntesis Total de Glidobactin A	57
5. CONCLUSIONES	59
6. PERSPECTIVAS	61
7. BIBLIOGRAFÍA	62
8. ANEXOS	67

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1.1 Comparación de síntesis de sirbactinas por diferentes reacciones de ciclación.	16

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1.1 Ejemplos de productos naturales donde se ha empleado la RMC de Ugi.	3
1.2 Esquema del proteosoma y sus subunidades.	9
1.3 Esquema de la degradación de una molécula por el proteosoma.	9
1.4 Inhibidores del proteosoma aprobados por la FDA.	11
1.5 Ejemplos de sirbactinas.	12
4.1 Comparación espectros de ^1H de los compuestos 8 y 10 .	41
4.2 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos 8 y 10 .	42
4.3 Comparación espectros de ^1H de los compuestos 7 y 10 .	44
4.4 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos 10 y 11 .	44
4.5 Comparación espectros de ^1H de los compuestos 11 y 6 .	46
4.6 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos 11 y 6 .	47
4.7 Comparación espectros de ^1H de los compuestos 9 y 12 .	49
4.8 Comparación espectros de ^1H de los compuestos 12 y 7 .	50
4.9 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos 12 y 7 .	51
4.10 Comparación espectros de ^1H de los compuestos 6 , 7 y 13 .	53
4.11 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos 6 , 7 y 13 .	54
4.12 Comparación espectros de ^1H de los compuestos 13 y 5 .	56
4.13 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos 13 y 5 .	57

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema	Página
1.1 Mecanismo conocido de la RMC de Ugi.	5
1.2 Dihidroquinoxalina <i>via</i> Ugi-3CR usando <i>o</i> -fenilendiaminas.	6
1.3 2-Piridona <i>via</i> Ugi-4CR/condensación aldólica.	7
1.4 γ -Lactamas <i>via</i> Ugi-4CR/bifuncional ceto-ácido.	7
1.5 Análisis retrosintético para la macrolactama de Glidobactin A.	16
1.6 Estrategia sintética para intermediario bifuncional.	17
1.7 Representación de todas las transformaciones requeridas para la obtención del aducto de Ugi 1 .	19
4.1 Preparación intermediario 6 .	39
4.2 Preparación intermediario 6 de acuerdo a la literatura	39
4.3 Preparación compuesto 7 .	48
4.4 Preparación compuesto 5 .	52
4.5 Desprotección grupo Boc/ formilación par a la obtención compuesto 5 .	55
4.6 Propuesta de síntesis total de Glidobactin A a partir del intermediario 5 .	58
5.1 Ruta sintetica para la preparación del intermediario 5 .	60

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

°	Grados
≈	Aproximado
®	Marca registrada
δ	Desplazamiento químico
%	Por ciento
a	Ancho
AcOEt	Acetato de etilo
Boc	<i>tert</i> -Butilcarbamato
c	Cuarteto
¹³ C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
COSY	<i>CO</i> rrelation <i>S</i> pectroscopY
d	Doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DMB	2,4-Dimetoxibencilo
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	Dess-Martin periodinano
etc.	Etcétera
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GP	Grupo protector
h	Horas
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>

^1H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IC₅₀	Concentración inhibitoria media
IP	Inhibidor del proteosoma
J	Constante de acoplamiento
M	Molaridad
m	Multiplete
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
MM1.S	Linea celular de mieloma multiple sensible a dexametasona
mmol	Milimoles
μL	Microlitros
N	Normalidad
NHS	<i>N</i> -Hidroxisuccinimida
nM	Nanomolar
OH	Hidroxilo
OTf	Trifluorometansulfonato
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
q	Quinteto
RMC	Reacción de multicomponentes
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
t	Triplete
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano
THF	Tetrahidrofurano

Thr	Treonina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilendiamina
TMS	Tetrametilsilano
Ugi-3CR	Reacción de 3 componentes de Ugi
Ugi-4CR	Reacción de 4 componentes de Ugi

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de una Reacción de Multicomponentes

La Reacción de Multicomponentes (RMC) es un proceso convergente en el cual tres o más reactivos diferentes forman un solo producto que contiene todos los elementos de los materiales de partida [1]. Los procesos son convergentes debido a que se efectúan en un solo paso, e involucran la formación de múltiples nuevos enlaces en una sola operación, idealmente sin requerir el aislamiento de intermediarios, cambiar las condiciones de reacción o agregar posteriormente algún reactivo [1,2]. Las RMCs tienen como ventajas: eficiencia atómica, buenos rendimientos, reducción de pasos, reducción de tiempo, entre otras [1]. Debido a lo anterior se considera a las RMCs como lo más cercano a una síntesis ideal [1,2].

Hasta la fecha se han descrito en la literatura diversas RMCs, con las cuales se han preparado una gran variedad de compuestos con estructuras lineales o cíclicas. En los últimos años, la aplicación más importante ha sido la obtención de heterociclos complejos debido que al ser una síntesis convergente todos los componentes contribuyen a la diversidad del producto, cualidad que se ve

difícilmente obtenida en reacciones convencionales. La primera RMC se reportó en 1850, fue descubierta por Strecker y se ha usado para la preparación de α -cianoaminas que subsecuentemente con una hidrólisis se convierten a α -aminoácidos [1]. Posteriormente, en 1881, se describió la preparación de pirroles mediante la reacción de tres componentes de Hantzsch y en 1890 la reacción de cuatro componentes de Hantzsch para la preparación de dihidropiridinas [1]. En 1893 se descubre la RMC de Biginelli para la síntesis de dihidropirimidinas y en 1912 la síntesis de Mannich la cual produce compuestos del tipo β -aminocarbonílicos [1]. Posteriormente, Passerini en 1922 descubrió, un grupo particular de RMCs que emplean compuestos del tipo isonitrilo y estos actúan como nucleófilos y electrófilos formando dos enlaces en el mismo carbono lo que los convierte en materias primas ideales de las RMCs [3] para la producción de α -aciloxiamidas. Por último, se puede citar la síntesis de cuatro componentes de Ugi (1959) que es una de las más utilizadas para la producción de α -N-acilaminoamidas (péptidos) [1].

1.2 Reacciones de Multicomponentes con Isonitrilos

Las RMCs con isonitrilos en especial la reacción de Ugi ha sido explotada ampliamente en la química combinatoria, para su aplicación más exitosa incluye la preparación de la librería de la lidocaína [2]. Ha sido fácilmente combinada con otros procesos químicos para la preparación de diversos heterociclos con actividad

farmacológica como dibenzodiazepinas, dicetopiperazinas, oxazoles, etc. [3,4]. Además, existen varias síntesis de productos naturales en la cual el paso clave involucra una RMC con isonitrilos [5].

La reacción de Ugi se ha empleado exitosamente empleada en la preparación de varios productos naturales, por ejemplo, se ha descrito como un método poderoso/eficiente para la síntesis de fragmentos peptídicos los cuales se encuentran naturalmente en alcaloides. Algunos ejemplos de la aplicación de la síntesis de Ugi son: la síntesis de los antihipertensivos (+)-desmetildisidenina y su epímero (-)-desmetildisidenina; los antibióticos furanomicina, nikomicina, plumbemicina A y B; el agente antitumoral ecteinascidina 743, entre otras moléculas (Figura 1.1) [5].

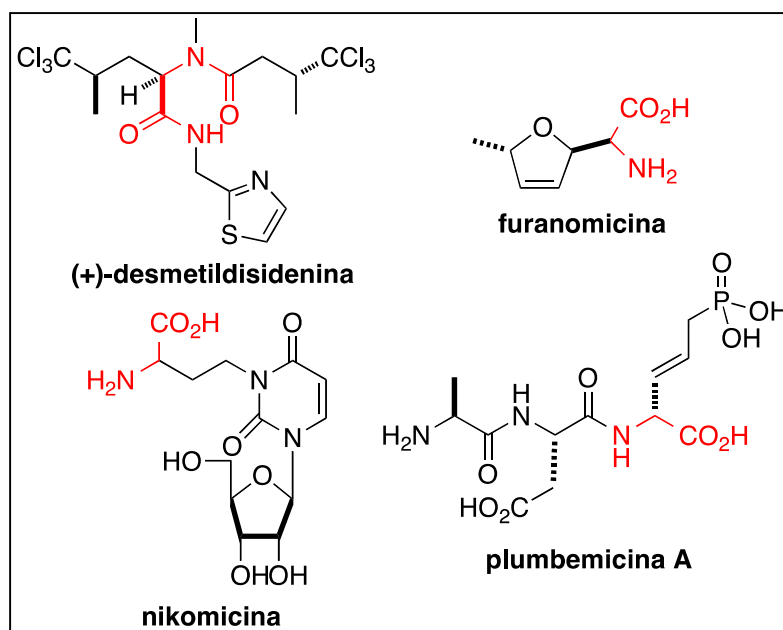
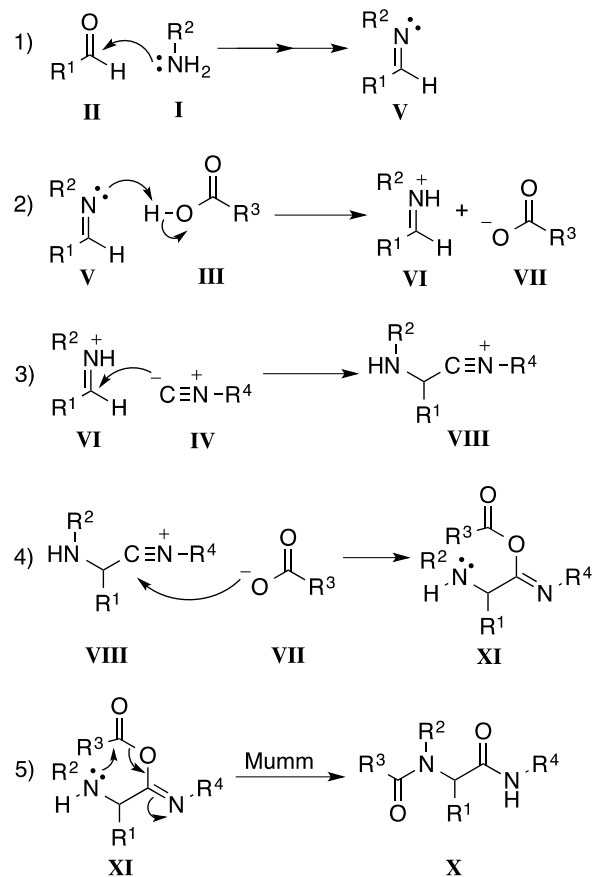


Figura 1.1 Ejemplos de productos naturales donde se ha empleado la RMC de Ugi (se resalta con rojo el fragmento obtenido por la RMC de Ugi).

1.2.1 Mecanismo de Reacción de Multicomponentes de Ugi

La reacción de 4 componentes de Ugi (Ugi-4CR) incluye una amina **I**, carbonilo (aldehído o cetona) **II**, ácido carboxílico **III** y un isonitrilo **IV**, los cuales convergen para la formación de una α -N-acilaminoamida. El mecanismo de reacción se describe a continuación (Esquema 1.1):

1. La reacción inicia con la condensación de los compuestos **I** y **II** para obtener como producto una imina **V**.
2. La imina **V**, es protonada por el ácido **III** para generar el ion iminio **VI** y el ion carboxilato **VII**.
3. El ion iminio **VI** es atacado nucleofílicamente por el isonitrilo **IV** generando el ion nitrilio **VIII**.
4. El ion nitrilio **VIII** sufre una adición nucleofílica del carboxilato **VII** generando una acilimina **IX**.
5. Por último, el intermediario **IX** sufre la transposición de Mumm generando el aducto de Ugi **X**.



Esquema 1.1 Mecanismo conocido de la RMC de Ugi.

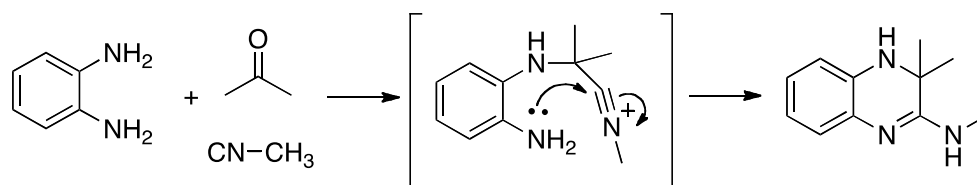
1.2.2 Formación de Heterociclos Mediante RMC Ugi

Los heterociclos son moléculas orgánicas cíclicas las cuales tienen por lo menos un átomo diferente al carbono (oxígeno, nitrógeno, azufre, etc.), estas moléculas pueden ser tanto aromáticas como alifáticas y la cantidad de miembros puede ser muy variada, desde ciclos pequeños de 3 miembros hasta macrociclos de más de 10 miembros. Muchas moléculas bioactivas tanto sintéticas como productos naturales

contienen por lo menos un heterociclo. Debido a esto han sido blanco importante de varias aproximaciones sintéticas.

Las RMCs, en especial la reacción de Ugi, son una excelente herramienta para la generación de heterociclos. Existen tres diferentes estrategias para la preparación de heterociclos mediante la RMC Ugi:

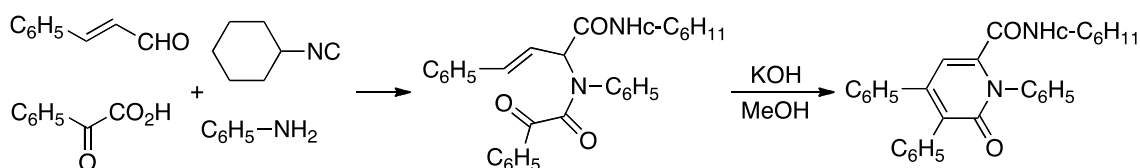
- Atrapar al ion nitrilo: esta estrategia consiste en atrapar *in situ* el ión nitrilo a través de un nucleófilo interno. Por ejemplo, en la reacción de 3 componentes de Ugi (Ugi-3CR) cuando se usa la *o*-fenilendiamina, uno de los grupos amino formará la imina y el otro reaccionará con el ión nitrilo formado posteriormente al ataque del isonitrilo a la imina, obteniéndose como producto una dihidroquinoxalina (Esquema 1.2) [4].



Esquema 1.2 Dihidroquinoxalina *via* Ugi-3CR usando *o*-fenilendiaminas.

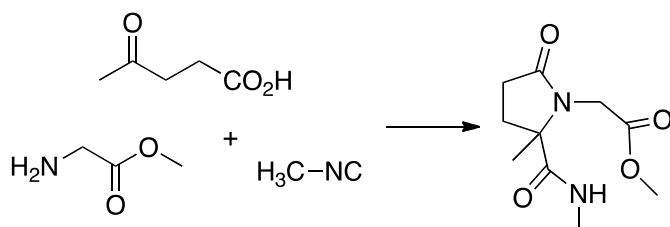
- Post-transformación intramolecular: esta metodología involucra la preparación de un compuesto lineal mediante una RMC y el cual tenga funciones orgánicas específicas que faciliten una ciclación posterior. Por ejemplo, el aducto de una Ugi-4CR entre cinamaldehído, ácido α -

oxofenilacético, ciclohexilisonitrilo y anilina, puede ser transformado al heterociclo 2-piridona en condiciones básicas (Esquema 1.3) [6].



Esquema 1.3 2-piridona *via* Ugi-4CR/condensación aldólica.

- **Moléculas bifuncionales:** una molécula bifuncional se refiere a un compuesto que incorpore en su estructura dos de los grupos funcionales requeridos para una RMC. Las moléculas bifuncionales son generalmente utilizadas en la producción de macrociclos. Por ejemplo, si para Ugi-4CR partimos de un γ -ceto ácido como el ácido levulínico, α -amino ésteres e isonitrilos, obtendríamos la formación de γ -lactamas (Esquema 1.4) [6].



Esquema 1.4 γ -lactamas *via* Ugi-4CR/bifuncional ceto-ácido.

1.3 El Proteosoma

El proteosoma 26S también llamado “el proteosoma” es un complejo enzimático multicatalítico el cual se expresa tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células eucariotas. Este complejo tiene como función primaria el degradar proteínas constitutivas y estructurales de la célula, y sustratos secundarios como: moléculas señalizadoras, supresores de tumor, reguladores del ciclo celular, factores de transcripción, moléculas inhibidoras, proteínas antiapoptóticas, entre otras [7].

El proteosoma consiste en un complejo formado por un “núcleo” catalítico 20S el cual está asociado a una o dos unidades 19S, las cuales tienen la función de regular la entrada al núcleo (Figura 1.2). Para permitir la entrada al núcleo la subunidad 19S reconoce al sustrato por medio de un “marcaje” (cadena de poli-ubiquitina), una vez reconocido al sustrato a este se le retira la “marca” y en seguida se desnaturaliza el sustrato para así dirigirlo al núcleo del proteosoma (Figura 1.3). El núcleo 20S cuenta con tres sitios catalíticos y se les denomina por su semejanza a otras enzimas proteolíticas (quimiotripsina, tripsina y caspasa).

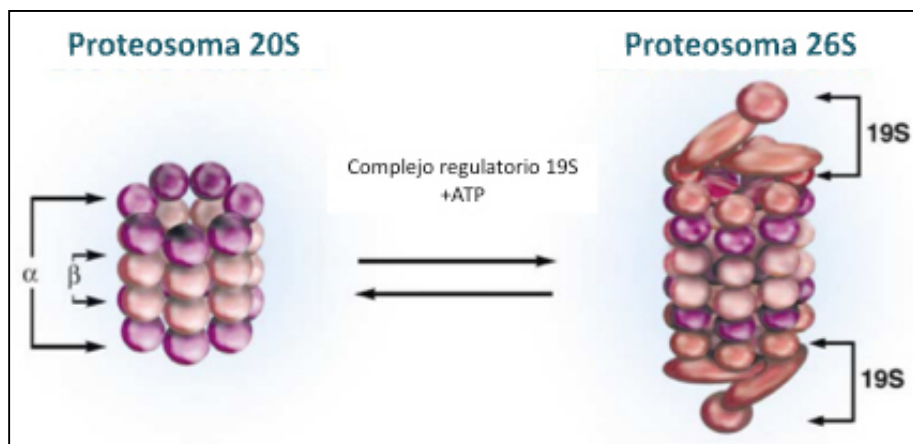


Figura 1.2 Esquema del proteosoma y sus subunidades [7].

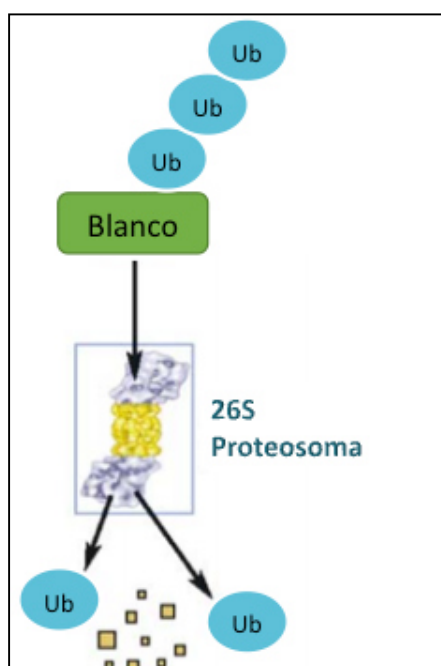


Figura 1.3 Esquema de la degradación de una molécula por el proteosoma [7].

Las células cancerosas generalmente tienen la actividad del proteosoma elevada comparadas con células normales, además, las células cancerosas son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma a diferencia de las

células normales. El aumento en la actividad del proteosoma se ha visto asociada con varios tipos de cáncer incluyendo colon, próstata y leucemia [8]. Por lo anterior, el proteosoma se ha convertido en un objetivo terapéutico importante en química medicinal [9].

1.3.1 Inhibidores del Proteosoma

La inhibición de la actividad del proteosoma genera la detención del ciclo celular por una rápida sobreacumulación de proteínas reguladoras incompatibles dentro de la célula que conduce a la muerte celular vía apoptosis [9].

Muchos compuestos orgánicos causan la inhibición del proteosoma, la mayoría interfieren directamente en la actividad proteolítica del núcleo 20S. Estos compuestos comparten la cualidad de ser péptidos, y su gran mayoría son sintéticos. Los compuestos que inhiben al proteosoma se han agrupado por el grupo funcional que contienen y al modo de unión con el proteosoma que puede ser reversible o irreversiblemente. Algunos son aldehídos, vinilsulfonas, lactonas, boronatos, α,β -epoxicetonas, etc.

En la actualidad existen tres inhibidores del proteosoma (IP) aprobados por la agencia americana FDA (*Food and Drugs Administration*). Dos de ellos pertenecen a

los grupos de boronatos (Bortezomib e Ixazomib) y uno es una α,β -epoxicetona (Carfilzomib) (Figura 1.4).

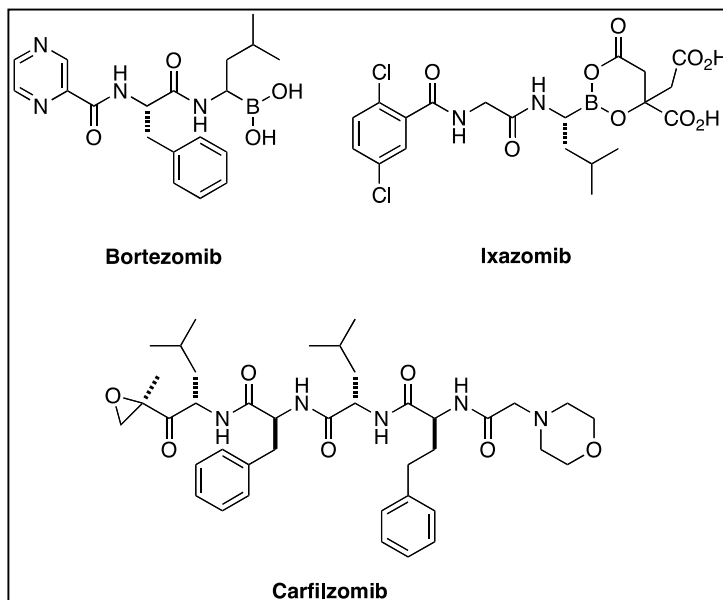


Figura 1.4 Inhibidores del proteosoma aprobados por la FDA.

Bortezomib se introdujo en la terapia del cáncer en el 2006, se une reversiblemente al proteosoma [8], y hasta el momento, es el IP más potente que se conoce ya que posee una IC_{50} de 2.4 nM contra la línea celular de mieloma múltiple MM1.S [10]. Los pacientes tratados con bortezomib sufren como efectos secundarios neuropatía periférica, mielosupresión, hipotensión ortostática, trombocitopenia, entre otros [11]. Además, se ha observado que no todos los pacientes tratados con bortezomib que sufren reincidencia vuelven a responder a este tratamiento [9].

Carfilzomib corresponde a la segunda generación de IP. Su principal ventaja se debe a su capacidad para eliminar líneas celulares resistentes al bortezomib [9] ya

que posee un mecanismo de acción diferente. Algunos de los efectos adversos que se han descrito incluyen toxicidad hematológica y fatiga.

En la actualidad es importante continuar la investigación en el desarrollo o descubrimiento de nuevos IP que posean nuevos mecanismos de acción y menos efectos adversos.

1.4 Sirbactinas

Las sirbactinas son una familia de productos naturales que se divide en siringolinas y glidobactinas [12]. Comparten una dipéptido-macrolactama de 12 miembros α,β -insaturada. Además, cuentan con una pequeña cadena exocíclica la cual varía de molécula en molécula. Hasta el momento la siringolina A y glidobactin A son los compuestos más representativos de cada familia (Figura 1.5) [12].

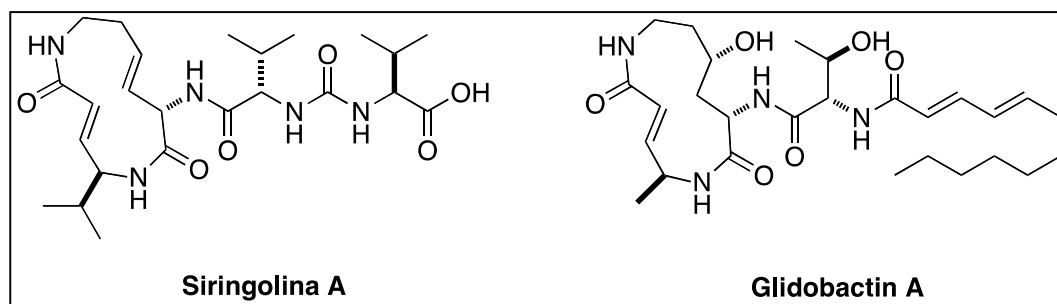


Figura 1.5 Ejemplos de sirbactinas.

1.4.1 Actividad Biológica de las Sirbactinas

En un inicio las siringolinas fueron estudiadas por sus efectos como moduladores de plantas y, por otro lado, las glidobactinas se descubrieron por la búsqueda de nuevos agentes antimicóticos y antitumorales. El vínculo entre estas actividades biológicas tan diversas entre sí, se descubrió al momento de elucidar el mecanismo de acción que comparten entre sí [12]. En 2008 se descubrió que las sirbactinas inhiben el proteosoma de manera irreversible, debido al resultado de una adición del tipo oxa-Michael la cual involucra el grupo hidroxilo del residuo de treonina del sitio activo del proteosoma y el residuo vinílico que se encuentra en la macrolactama [12].

El grupo de las sirbactinas ha demostrado un gran potencial en el desarrollo de nuevos anti-tumorales. Hasta el momento se conoce que Glidobactin A es la sirbactina natural más potente ya que posee una IC_{50} de 4 nM contra la línea celular MM1.S acercándose a la potencia del bortezomib [10]. Por otro lado, debido a que en general las siringolinas naturales no son tan potentes, se han desarrollado varios análogos sintéticos buscando mejorar su actividad. Hasta el momento el híbrido entre el macrociclo de siringilina A y la cadena exocíclica de glidobactin A es el análogo sintético más potente que se ha reportado [13]. Debido a lo anterior se ha considerado al grupo de las sirbactinas como la posible próxima generación de inhibidores de proteosoma.

1.4.2 Síntesis de Sirbactinas

Existen varias metodologías reportadas en la literatura para la preparación de la macrolactama de las sirbactinas [12] y se mencionan a continuación (Tabla 1.1):

- **Macrolactamización:** esta estrategia se ha utilizado para generar ambos macrociclos de las sirbactinas (siringolinas y glidobactinas). La aplicación más exitosa fue reportada por el grupo de trabajo de Schmidt en 1992 que la implemento en la síntesis de Glidobactin A [14]. En este trabajo después de la preparación del intermediario peptídico lineal (11 pasos) la macrolactama se obtuvo en un 20% de rendimiento a través de la activación del ácido carboxílico con pentafluorofenol.
- **Metátesis cruzada:** esta estrategia solo se ha aplicado para la preparación de la macrolactama de siringolina A y fue reportada por el grupo de trabajo de Kaiser [15]. Después la obtención del precursor peptídico (9 pasos) de la macrolactama de la siringolina A se hizo reaccionar en condiciones conocidas de metátesis cruzada usando el catalizador de Grubbs II. La macrolactama de siringolina A mediante esta reacción se obtuvo con un rendimiento del 49%.
- **Horner-Wadsworth-Emmons (HWE):** esta estrategia fue reportada por Pirrung y colaboradores para la síntesis de las siringolinas A y B [16]. Este

es el primer reporte que se conoce para la preparación de macrolactamas α,β -insaturadas mediante una variación de la reacción de HWE descrita por Helquist [17]. La macrolactama de siringolina A se obtuvo con un 81% de rendimiento.

- RMC de Ugi: esta estrategia fue utilizada por el grupo de trabajo de Chiba en la que se reporta la preparación siringolina A y varios de sus análogos [18]. La macrolactama fue preparada mediante una RMC de Ugi intramolecular. En este trabajo requirió la preparación de un intermediario bifuncional que contenía los grupos aldehído e isonitrilo en el mismo compuesto. Para la elaboración del intermediario bifuncional se requirieron 8 pasos y la reacción de Ugi procedió exitosamente obteniéndose la macrolactama de la siringolina A en 32% de rendimiento.

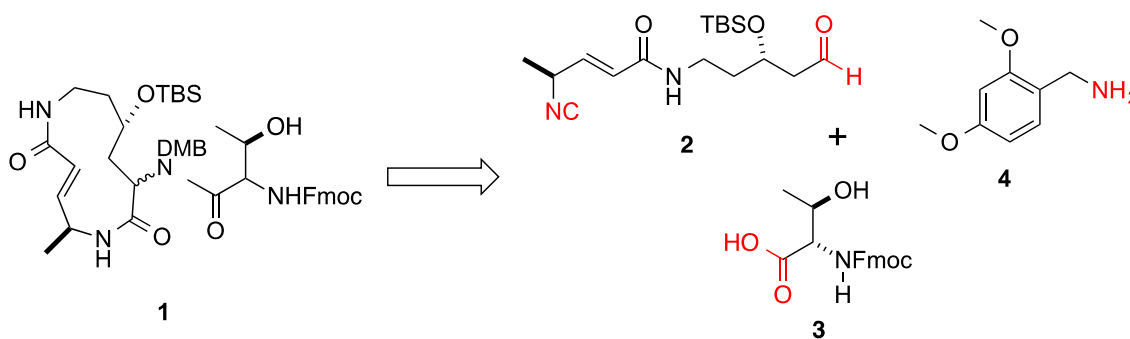
En general, las metodologías anteriormente mencionadas para la preparación de la macrolactama de siringolina o glidobactin requieren varios pasos de reacción y su rendimiento global no supera el 10% (Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Comparación de síntesis de sirbactinas por diferentes reacciones de ciclación.

Macrolactama	Rendimiento Total	Número de pasos Intermediario	Reacción de ciclación	Rendimiento de ciclación	Referencia
Siringolina	5.0% ¹⁵	9	Metátesis Cruzada	49%	15
Siringolina	9.0% ¹⁶	7	Horner-Wadsworth-Emmons	81%	16
Siringolina	4.2% ¹⁸	8	Ugi	32%	18
Glidobactin	0.8% ¹⁴	11	Macrolactamización	20%	14

1.5 Estrategia Sintética

Después de un análisis retrosintético para la preparación de la macrolactama **1** de Glidobactin A usando una RMC de Ugi se encontró que se requieren como materias primas el isonitrilaldehído **2** (aldehído e isonitrilo), la treonina protegida (ácido carboxílico) **3** y la 2,4-dimetoxibencilamina (amina) **4** (Esquema 1.5).

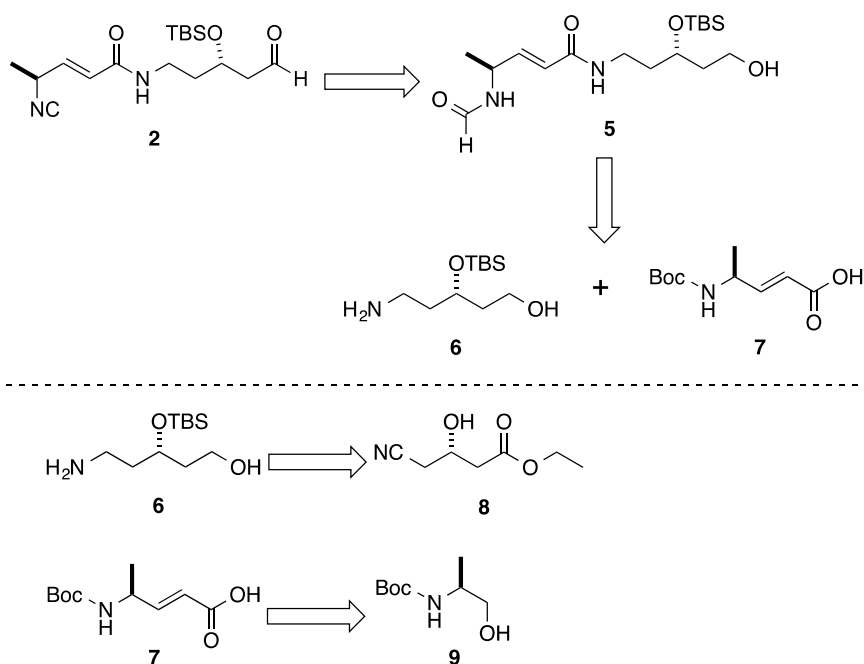


Esquema 1.5 Análisis retrosintético para la macrolactama de Glidobactin A.

Las moléculas **3** y **4** son comerciales. El compuesto bifuncional **2** puede obtenerse directamente del intermediario **5** que a su vez proviene de la unión de

los compuestos **6** y **7**. Los compuestos comerciales enantioméricamente puros **8** (cianoester) y **9** (aminoalcohol) respectivamente serán transformado a los respectivos **6** y **7** (Esquema 1.6).

Este trabajo incluye la preparación del intermediario **5**, el cual contiene la cadena hidrocarbonada necesaria del bifuncional **2**. El éxito de esta metodología facilitará la síntesis total del producto natural, así como la preparación de análogos que mejoren las propiedades farmacológicas del original.

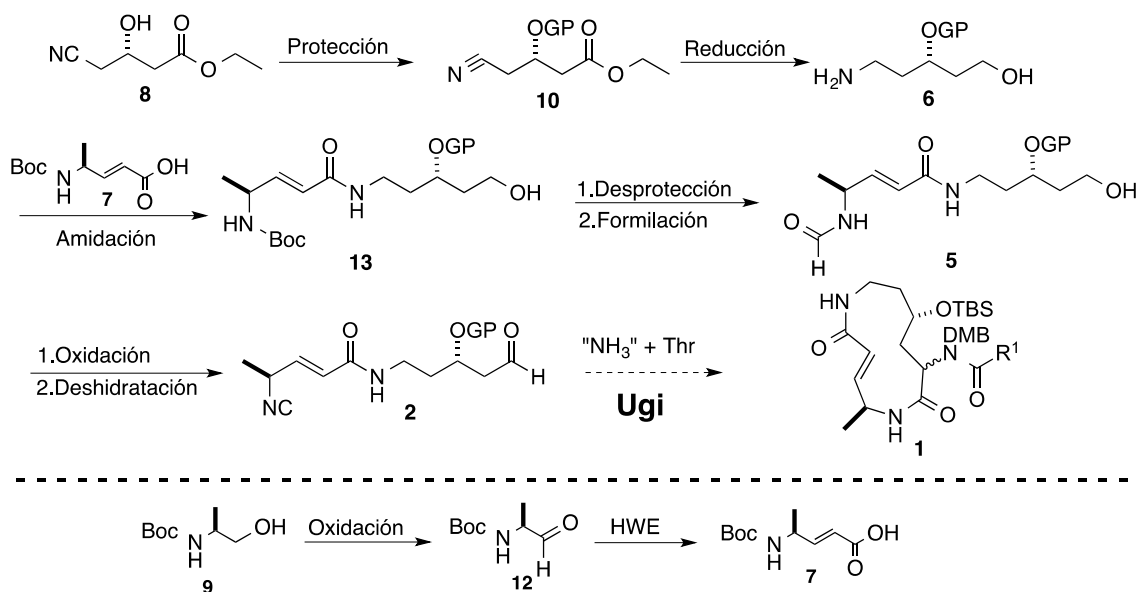


Esquema 1.6 Estrategia sintética para intermediario bifuncional.

1.5.1. Esquema General de Síntesis

El cianoester **8** será sometido a una protección del grupo hidroxilo para obtener el compuesto **10**. Posteriormente se realizará una reducción total por pasos para así obtener al aminoalcohol **6** protegido selectivamente en el alcohol secundario. El grupo amino del compuesto **6** será posteriormente unido mediante una amidación con el ácido α - β insaturado **7**. El grupo Boc del compuesto **13** deberá ser eliminado y la amina primaria obtenida será formilada para obtener el compuesto **5**. Debido a que el ácido α - β insaturado **7** no es comercial, este será preparado a partir del aminoalcohol protegido **9** el cual, será sometido a una oxidación de su grupo hidroxilo y una posterior olefinación HWE para así obtener esta materia prima (Esquema 1.7).

Aunque ya no es parte de este trabajo, la oxidación del alcohol primario de **5** a aldehído y la subsecuente deshidratación de la formamida a isonitrilo en la misma molécula, probablemente en un solo paso. Tentativamente la reacción del intermediario bifuncional **2** con el compuesto **3** y **4** permitirá la obtención la macrolactama **1** en el proceso conocido de RMC de Ugi (Esquema 1.7).



Esquema 1.7 Representación de todas las transformaciones requeridas para la obtención del aducto de Ugi **1**.

1.6 Justificación

Las RMCs han sido ampliamente aplicadas en síntesis orgánica debido a que cuentan con características descritas en una síntesis ideal. En el área de la química medicinal son una de las principales estrategias sintéticas para la preparación de nuevos compuestos bio-activos sintéticos o de origen natural. Hasta el momento no ha sido reportado en la literatura el uso de las RMCs en la preparación de Glidobactin A, la cual es un compuesto natural bio-activo reportado como un inhibidor potente del proteosoma.

Actualmente, tres fármacos inhibidores del proteosoma han sido aprobados por la agencia americana FDA (*Food and Drug Administration*) para combatir ciertos

tipos de cáncer (mieloma múltiple y linfoma), lo cual demuestra exitosamente que el proteosoma es un blanco atractivo en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos anti-tumorales.

1.7 Objetivos

1.7.1 Objetivo General

Obtención de un intermediario clave en la síntesis de la macrolactama de Glidobactin A mediante la Reacción de Multicomponentes de Ugi

1.7.2 Objetivos Específicos

1. Sintetizar, purificar y caracterizar las materias primas **6** y **7**.
2. Sintetizar, purificar y caracterizar el intermediario **5**.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Material de Laboratorio

- Agitador magnético
- Agujas
- Anillo para soporte universal
- Columnas cromatográficas abiertas
- Condensador recto
- Cromatofolios Al TLC Silica gel 60 F₂₅₄
- Embudo de filtración rápida
- Embudo de extracción
- Espátula
- Gradilla
- Jeringas
- Matraz bola
- Matraz Erlenmeyer
- Pinzas de disección
- Pinzas para soporte universal

- Pipetas Pasteur
- Probeta
- Septas
- Soporte universal
- Termómetro
- Tubos de ensayo
- Vaso de precipitados
- Vidrio de reloj

2.2 Equipos

- Balanza analítica OHAUS®
- Espectrómetro RMN 400 MHz Bruker Avance III HD, equipado con gradientes
- Rotaevaporador BUCHI RE 121 con baño de agua BUCHI 161
- Placa de calentamiento y agitación
- Pistola de calor

2.3 Reactivos

- Ácido clorhídrico
- Ácido dietilfosfonoacético
- Ácido fórmico
- Ácido fosfomilíbdico
- Ácido trifluoroacético
- Ácido 2-yodoxibenzóico
- Aceite mineral
- Acetato de etilo
- Acetona
- Agua
- Bicarbonato de sodio
- Borohidruro de sodio
- Bromuro de zinc
- (*S*)-*tert*-butil (1-hidroxipropan-2-il)carbamato
- Celite®
- (*R*)-4-Ciano-3-hidroxibutirato de etilo
- Cloroformo
- Cloruro de amonio
- Cloruro de *tert*-butildimetilsilano
- Cloruro de sodio
- 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

- Diciclohexilcarbodiimida
- Diclorometano
- 2,4-Dimetoxibencilamina
- Etanol
- Éter etilo
- Formiato de etilo
- Hexano
- Gel de sílice
- Hidrógeno gas
- Hidróxido de sodio
- Hielo seco
- Imidazol
- *N*-Fmoc-treonina
- *N*-Hidroxisuccinimida
- *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina
- Nitrógeno gas
- Reactivo Raney-Ni
- Tetrahidrofurano
- Solución del reactivo de Dess-Martin periodinano (1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1*H*)-ona) en diclorometano 0.3M
- Sulfato de sodio anhidro
- Tiosulfato de sodio
- Trietilamina

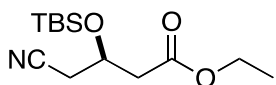
- Trifluorometansulfonato de zinc
- Trifosgeno

2.4 Metodología

2.4.1 Generalidades

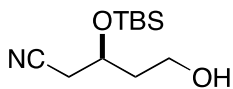
Todas las reacciones se llevaron a cabo con solventes anhidros utilizados directamente del frasco del distribuidor, en material de vidrio seco. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (gel de sílice) utilizando luz UV (254nm) y según haya sido requerido, ácido fosfomolibdico como revelador. La purificación de los compuestos obtenidos se realizó a través de columnas cromatográficas de gel de sílice. Todos los solventes utilizados en los procedimientos de extracción y cromatografía fueron grado ACS sin alguna purificación posterior.

2.4.1.1 (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-cianobutanoato de etilo (**10**)



A una solución de imidazol (762.3 mg, 11.21 mmol) en diclorometano (DCM, 2mL) se le agregó secuencialmente una solución de cloruro de *tert*-butildimetilsilano (TBSCl, 1439.4 mg, 9.55 mmol) en DCM (7.8 mL) y posteriormente se añadió (*R*)-4-ciano-3-hidroxibutanoato de etilo **8** (1000 mg, 6.37 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente, bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla se disolvió con 20 mL de acetato de etilo (AcOEt) y se lavó con agua (2 x 15 mL) y salmuera (15 mL), se secó (Na₂SO₄) y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano/AcOEt 8:2) para obtener al compuesto **10**.

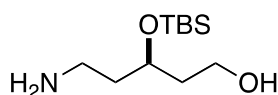
2.4.1.2 (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentanitrilo (**11**)



A una solución de **10** (500mg, 1.84 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 24 mL) a 0° Celsius, se agregó borohidruro de sodio (NaBH₄, 418.6 mg, 11.07 mmol). La mezcla se agitó a reflujo (≈ 70° Celsius). Después de 20 minutos se añadió metanol (MeOH, 5 mL). La reacción se detuvo 2 h después añadiendo una solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y dejando en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (20 mL) y se lavó con agua (10

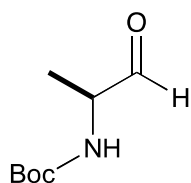
mL) y salmuera (5 mL), la fase acuosa se extrajo con AcOEt (15 mL), se combinaron las fases orgánicas, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano/AcOEt gradiente 70-50%) para obtener al compuesto **11**.

2.4.1.3 (*R*)-5-amino-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-pentan-1-ol (**6**)



Al “lodo” de Raney-Ni (1292.1 mg) se le realizó un lavado con MeOH (0.5 mL x 4) y a esto se le agregó una solución de **11** (416.8 mg, 1.82 mmol) en MeOH (5 mL). Se burbujeó hidrógeno directamente a la mezcla de reacción (utilizando un globo doble previamente llenado con hidrógeno) bajo agitación constante a temperatura ambiente. Posterior a 4 h se filtró la mezcla sobre celite® y se concentró a presión reducida obteniéndose el crudo de la amina **6** que se utilizó en la siguiente reacción sin previa purificación.

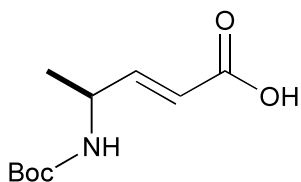
2.4.1.4 (*S*)-*tert*-butil (1-oxopropan-2-il)carbamato (**12**)



A una solución de (*S*)-*tert*-butil (1-hidroxipropan-2-il)carbamato **9** (100 mg, 0.571 mmol) en DCM (3.5 mL) se le agregó una solución del reactivo Dess-Martin periodinano (DMP, 345.6 mg, 0.815 mmol) en DCM (2.7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo atmosfera de

nitrógeno. Durante la primer media hora de reacción se le agregó agua (14.7 μ L) lentamente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se diluyó con éter etílico (10 mL), se filtró sobre celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en AcOEt (15 mL) y se lavó con una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ (5 mL) y una solución de Na₂S₂O₃ al 10% (5 mL), agua (10 mL) y por último salmuera (5 mL). Las fases acuosas se extrajeron con AcOEt (15 mL), se reunieron las fases orgánicas, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano/AcOEt 7:3) para obtener al compuesto **12**.

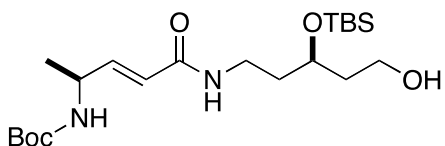
2.4.1.5 Ácido (*S,E*)-4-((*tert*butoxicarbonil)amino)pent-2-enóico (**7**)



Una solución de ácido dietilfosfonoacético (386.4 mg, 1.97 mmol) en THF (5.4 mL) se añadió al matraz de reacción que contenía trifluorometansulfonato de zinc (Zn(OTf)₂, 1575.6 mg, 4.334 mmol). Se agregó secuencialmente *N,N,N,N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA, 274.7 mg, 2.364 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 1199.7 mg, 7.88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmosfera de nitrógeno. Después de 15 minutos se le agregó una solución del aldehído **12** (374.8 mg, 2.167 mmol) en THF (3.2 mL). Después de 42 hrs la mezcla de reacción se disolvió con AcOEt (30 mL), el cual se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). Las fases se separaron y la acuosa se ajustó a pH 3

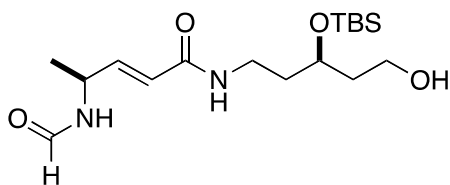
con HCl 5N para luego realizar una extracción con AcOEt (20 mL x 4), la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano/AcOEt 25:75) para obtener el ácido insaturado **7**.

2.4.1.6 *tert*-butil ((*S,E*)-5-(((*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxi-pentil)amino)-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato (**13**)



A una solución de **7** (314.9 mg, 1.465 mmol) en THF (6 mL) a 0° Celsius, se le agregó *N*-hidroxisuccinimida (NHS, 168.5 mg, 1.465 mmol) y una solución de diciclohexilcarbodiimida (DCC, 391.8 mg, 1.465 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. Después de 3.5 días de reacción se agregó AcOEt (8 mL) y los sólidos insolubles fueron filtrados sobre celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (3 mL), y se agregó una solución del aminoalcohol **6** (389.9 mg, 1.673 mmol) en DCM (4.3 mL). La mezcla agitó a temperatura ambiente durante 21hrs y en seguida se agregó una solución del aminoalcohol **6** (42.1mg, 0.181 mmol) en DCM (0.5 mL). Después de 44 hrs de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexano/ AcOEt 1:9) para obtener el compuesto **13**.

2.4.1.7 (*S,E*)-*N*-((*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxpentil)-4-formamidopent-2-enamida (**5**)



A una solución del compuesto **13** (52.8 mg, 0.12 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó un poco de Na_2SO_4 y posteriormente se agregó bromuro de zinc (ZnBr_2 153.7 mg, 0.68 mmol) se dejó en agitación a temperatura ambiente. Posterior a 22 h se adicionó una solución de NaHCO_3 saturada (5 mL) en seguida se agregó agua (5 mL) y se extrajo con DCM (15 mL x 3), la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener un crudo de la amina desprotegida. Posteriormente se disolvió el crudo en formiato de etilo (2 mL) y se llevó a reflujo ($\approx 60^\circ$ Celsius) en agitación. Posterior a 4 hrs se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , AcOEt/ MeOH gradiente 90-80%) para obtener el compuesto **5**.

2.4.2 Caracterización Estructural de los Compuestos Obtenidos

Los compuestos sintetizados se analizaron por la siguiente técnica:

- Resonancia Magnética Nuclear

Aproximadamente 20 mg de cada compuesto se disolvieron en 0.5 mL del disolvente deuterado requerido. La lectura se realizó en un tubo de 178 mm de longitud, 4.97 mm de diámetro externo y 4.2 mm de diámetro interno.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se reportan en partes por millón (δ) relativo al tetrametilsilano (0.00 ppm) como estándar interno. Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz). Las abreviaciones de multiplicidad son las siguientes; s: singulete, d: doblete, t: triplete, c: cuadruplete, q: quintuplete, m: multiplete, a: ancho. La información se presenta de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, integración, constante de acoplamiento).

Por ahora solo se reportarán los datos obtenidos de RMN, están pendientes los datos espectroscópicos de infrarojo y masas para los compuestos nuevos.

3. RESULTADOS

3.1 (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-cianobutanoato de etilo (**10**)

Se realizó lo descrito en la sección 2.4.1.1. Con estas condiciones se obtuvieron 1724.2 mg (6.36 mmol, 100% de rendimiento) de un líquido oleoso amarillo traslucido cuya estructura definida por los diferentes experimentos de RMN utilizados corresponde al compuesto **10**.

- ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.37 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.15 (cd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).
- ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.23, 117.17, 65.28, 60.84, 41.73, 26.20, 25.54, 17.84, 14.11, -4.89, -4.98.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN con las asignaciones completas se encuentran en la sección de discusión.

3.2 (*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentanitrilo (**11**)

Se realizó lo descrito en la sección 2.4.1.2. Con estas condiciones se obtuvieron 365.4 mg de **11** (1.6 mmol, 88% de rendimiento) como un líquido oleoso poco fluido traslucido cuya estructura definida por los diferentes experimentos de RMN utilizados corresponde al compuesto **11**.

- ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.20 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 10.7, 5.5$ Hz, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 1.86 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 2H), 1.82 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).
- ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 117.54, 66.23, 58.76, 38.76, 26.26, 25.61, 17.85, -4.78, -4.90.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN con las asignaciones completas se encuentran en la sección de discusión.

3.3 (*R*)-5-amino-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-pentan-1-ol (**6**)

Se realizó lo descrito en la sección 2.4.1.3. Con estas condiciones se obtuvieron 432 mg del crudo de **6** como un líquido oleoso viscoso traslucido cuya estructura definida por los diferentes experimentos de RMN utilizados corresponde al compuesto **6**.

- ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 4.02 – 3.89 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 1.81 – 1.58 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).
- ^{13}C RMN (CD_3OD , 100 MHz): δ 67.97, 58.23, 39.93, 39.61, 37.74, 25.03, 17.50, -5.66, -5.70.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN con las asignaciones completas se encuentran en la sección de discusión.

3.4 (*S*)-*tert*-butil (1-oxopropan-2-il)carbamato (**12**)

Se realizó lo descrito en la sección 2.4.1.4. Con estas condiciones se obtuvieron 88 mg de **12** (0.51 mmol, 89 % rendimiento) como un sólido blanco cristalino (agujas) cuya estructura definida por los diferentes experimentos de RMN utilizados corresponde al compuesto **12**.

- ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 5.17 (s_a , 1H), 4.34 – 4.17 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
- ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 200.1, 155.5, 80.2, 64.4, 28.2, 14.9.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN con las asignaciones completas se encuentran en la sección de discusión.

3.5 Ácido (*S,E*)-4-((*tert*butoxicarbonil)amino)pent-2-enóico (**7**)

Se realizó lo descrito en la sección 2.4.1.5. Con estas condiciones se obtuvieron 314.9 mg de **7** (1.465 mmol, 74% de rendimiento) como un sólido blanco con apariencia cerosa cuya estructura definida por los diferentes experimentos de RMN utilizados corresponde al compuesto **7**.

- ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.97 (d_a , $J = 14.9$ Hz, 1H), 5.91 (dd , $J = 15.7$, 1.6 Hz, 1H), 4.68 (d_a , $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.44 (s_a , 1H), 1.45 (s , 9H), 1.29 (d , $J = 7.0$ Hz, 3H).
- ^{13}C RMN (CD_3OD , 100 MHz): δ 171, 155, 151, 119, 80, 47, 28.4, 20.2

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN con las asignaciones completas se encuentran en la sección de discusión y los espectros de doble dimensión en la sección de anexos.

3.6 *tert*-butil ((*S,E*)-5-(((*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentil)amino)-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato (**13**)

Se realizó lo descrito en la sección 2.4.1.6. Con estas condiciones se obtuvieron 538.1 mg de **13** (1.251 mmol, 85% de rendimiento) como un líquido oleoso poco

fluido traslucido cuya estructura definida por los diferentes experimentos de RMN utilizados corresponde al compuesto **13**.

- ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.70 (dd, $J = 15.3, 5.4$ Hz, 1H), 6.48 (s_a , 1H), 5.86 (dd, $J = 15.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.79 (d_a , $J = 7$ Hz, 1H), 4.34 (s_a , 1H), 4.02 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 2H), 3.47 – 3.29 (m, 2H), 2.94 (s_a , 1H), 1.87 – 1.68 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H) 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).
- ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165.64, 155.07, 144.76, 122.70, 79.60, 69.29, 59.36, 47.09, 38.49, 36.41, 35.68, 28.38, 25.84, 20.60, 17.94, -4.56, -4.66.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN con las asignaciones completas se encuentran en la sección de discusión y los espectros de doble dimensión en la sección de anexos.

3.7 (*S,E*)-*N*-((*R*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxpentil)-4-formamidopent-2-enamida (5**)**

Se realizó lo descrito en la sección 2.4.1.7. A partir de estas condiciones se obtuvieron 15.6 mg de **5** (0.0446 mmol, 35% de rendimiento) como un líquido amarillo oleoso traslucido poco fluido cuya estructura definida por los diferentes experimentos de RMN utilizados corresponde al compuesto **5**.

- ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.15 (s_a , 1H), 6.69 (dd, $J=15.3$, 5.6 Hz, 1H), 6.52 (t_a , $J=5.5$ Hz, 1H), 5.28 (d_a , $J=8.2$ Hz, 1H), 5.8 (dd, $J=15.3$, 1.5 Hz, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.02 (c_a , $J=5.5$ Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.46-3.31 (m, 2H), 2.61 (s_a , 1H) 1.84-1.70 (m, 4H), 1.3 (d, $J=6.99$ Hz, 3H), 0.9 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).
- ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 165, 160, 143.5, 123.6, 69, 59, 44, 38.4, 36.4, 35.7, 25.9, 20.4, 17.9, -4.4, -4.6.

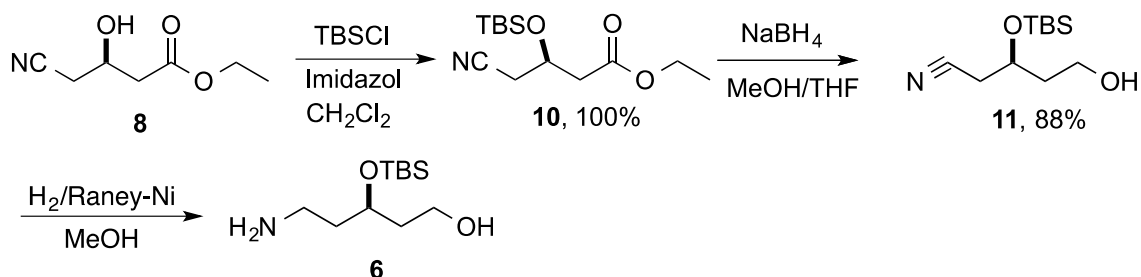
Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN con las asignaciones completas se encuentran en la sección de discusión y los espectros de doble dimensión en la sección de anexos.

4. DISCUSIÓN

4.1 Obtención de **(R)-5-amino-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-pentan-1-ol (6)**

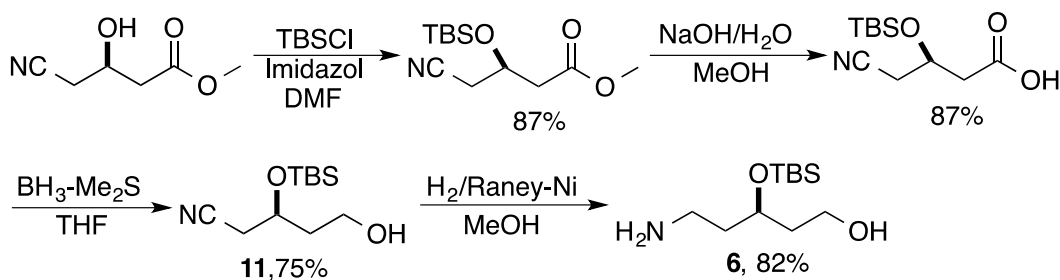
El hidróxido de la materia prima **8** usada en este trabajo tiene una configuración *R*, la cual es opuesta a la del producto natural. Ambos enantiómeros pueden ser adquiridos comercialmente. El compuesto **8** se usó como modelo ya que se considera que los enantiómeros en ambientes no quirales poseen propiedades fisicoquímicas similares [19].

La primera etapa en la preparación del compuesto **5** consistió en la preparación del compuesto **6**. El primer paso consistió en la protección del OH con el grupo TBS, seguido de una reducción del éster con NaBH₄ y por último una reducción del grupo nitrilo con H₂/Raney-Ni. El rendimiento global de los 3 pasos fue del 83% (Esquema 4.1).



Esquema 4.1 Preparación intermediario **6**.

La preparación del compuesto **6** a partir del compuesto **8** ya ha sido descrita previamente en la literatura (Esquema 4.2) [20]. El compuesto **6** es un intermediario clave en la preparación de diversas estatinas. A diferencia de la metodología descrita en la literatura este trabajo se realizó la reducción directa del grupo éster con borohidruro evitando la hidrólisis con hidróxido de sodio que indicaba el método descrito. Esta reducción mejoró los resultados para la obtención del intermediario **8** ya que el rendimiento global es mayor y el proceso de purificación es más fácil de realizar (Esquema 4.2).



Esquema 4.2 Preparación intermediario **6** de acuerdo a la literatura.

4.1.1 Protección del Grupo OH con el Grupo TBS

La protección del alcohol secundario de esta molécula con el grupo *tert*-butildimetilsililo, ya ha sido descrita previamente [20,21]. Los métodos reportados difieren en el disolvente utilizado, en el primer método reportado se observó que la protección del OH ocurrió con un rendimiento del 87% cuando se usó *N,N*-dimetilformamida (DMF) [20], mientras que otro método reporta el uso de DCM con un 86% de rendimiento [21]. En nuestro caso, utilizando como disolvente DCM se obtuvo el compuesto **10** con rendimiento cuantitativo (Esquema 4.1).

En el espectro de ^1H -RMN (Figura 4.1) se muestran todas las señales esperadas para el compuesto **10** y corresponden a lo reportado en la literatura [20]. En comparación al espectro de la materia prima se observaron 3 señales nuevas y características al grupo protector TBS, las cuales aparecen por debajo de 1 ppm. Un singulete en 0.89 ppm que integra para 9H y corresponde al grupo *tert*-butilo y, dos singuletes en 0.14 y 0.09 ppm que cada uno integra para 3H y corresponden a los dos metilos del grupo protector.

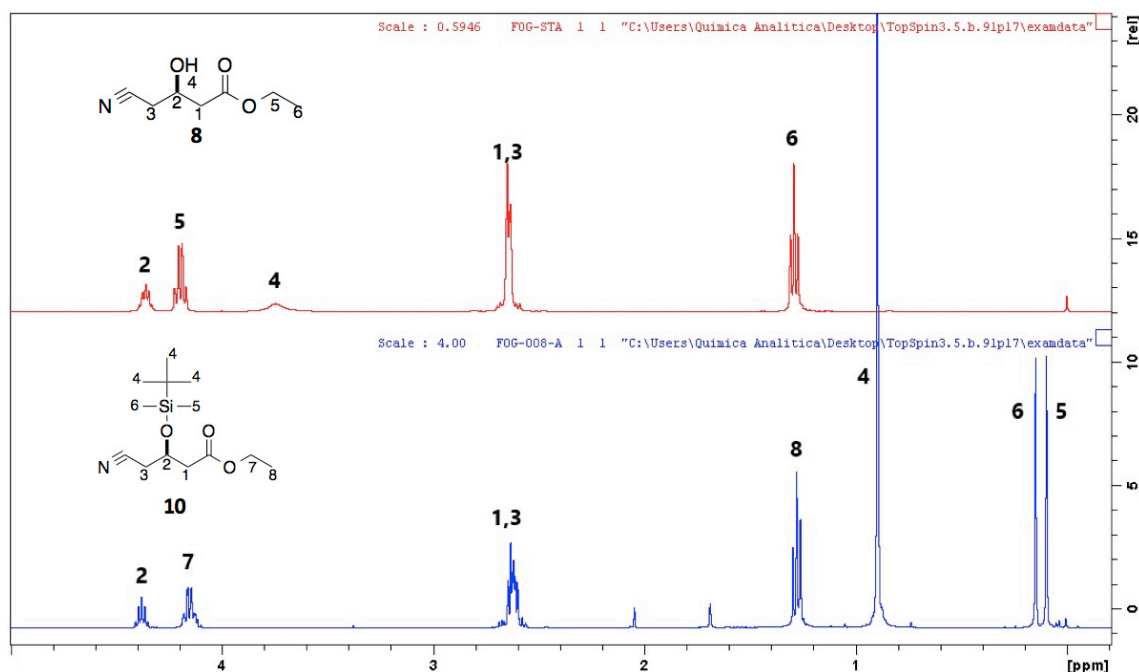


Figura 4.1. Comparación espectros de ^1H de los compuestos **8** y **10**.

En el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 4.2) se muestran todas las señales esperadas para el compuesto **10** las cuales fueron asignadas inequívocamente. Dos señales que se encontraron por debajo de 0 ppm (-4.89 y -4.98 ppm) son características de los metilos unidos al silicio del grupo protector. El desplazamiento negativo es debido a que el 0 en el espectro es relativo a la señal correspondiente a los metilos equivalentes del tetrametilsilano (TMS) por lo tanto, si se encuentran átomos de carbono con una constante de apantallamiento mayor a la de los carbonos del TMS las señales se observarán con un desplazamiento menor (por debajo de 0 ppm) y, tal es el caso de los dos metilos del grupo protector TBS.

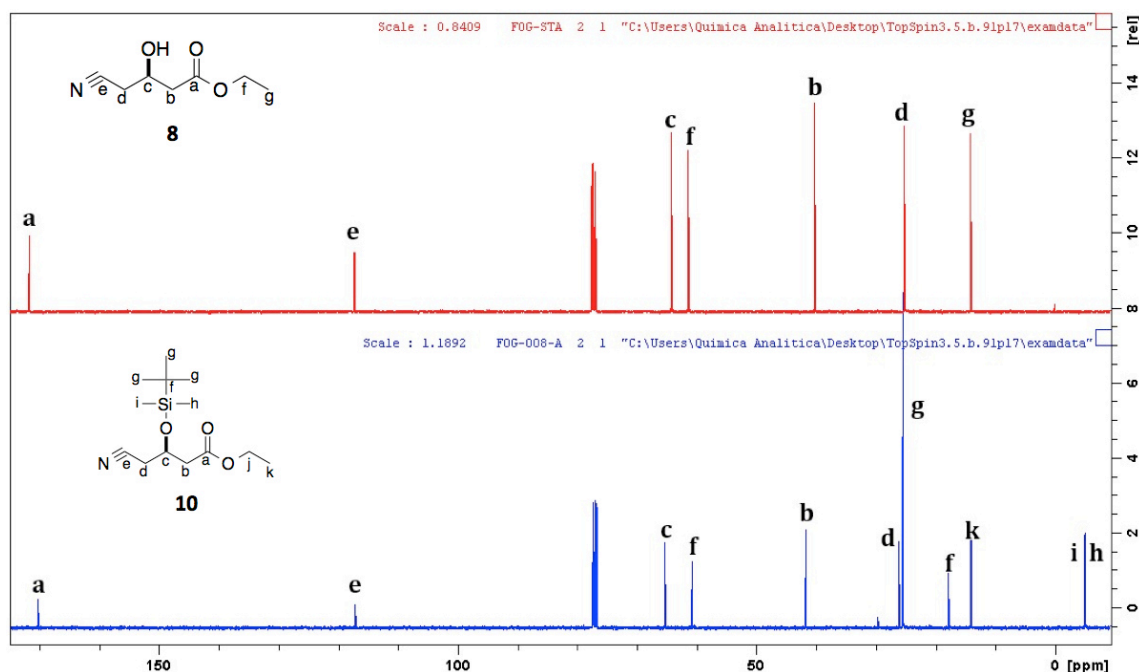


Figura 4.2 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos **8** y **10**.

4.1.2 Reducción del Grupo Etil Éster con NaBH_4

La reducción del compuesto **10** para obtener el alcohol **11** ha sido reportada en dos pasos de reacción (hidrólisis básica y posteriormente una reducción con el complejo de borano-dimetilsulfuro) con un 65% de rendimiento (Esquema 4.2) [20]. La reducción del grupo etil éster del compuesto **10** con NaBH_4 para la obtención el alcohol **11** no ha sido reportada previamente. Se conoce que la reactividad del NaBH_4 puede ser aumentada en la presencia de ciertos aditivos como el MeOH [22] para facilitar la reducción de ciertos grupos esterés [23]. En este trabajo se aplicó exitosamente esta metodología para la obtención del

compuesto **11** en un solo paso de reacción utilizando el NaBH₄-MeOH con un rendimiento del 88% (Esquema 4.1).

En el espectro de ¹H-RMN (Figura 4.3) se muestran todas las señales esperadas para el compuesto **11**. En comparación con el espectro del compuesto **10** se perdieron las señales correspondientes al grupo etilo del éster (4.15 y 1.28 ppm) lo cual era esperado y se identificaron dos nuevas señales, la primera en 1.82 ppm correspondiente al hidrógeno intercambiable del OH (t_a, 1H) y la segunda entre 2.64 – 2.51 ppm correspondiente a hidrógenos vecinos a un alcohol (m, 2H). Debido a que se observó la señal correspondiente al alcohol con multiplicidad y que la multiplicidad observada de los hidrógenos del metileno vecinal era un cuarteto, se llevó a cabo un experimento de intercambio con deuterio para el “silenciamiento” de las señales de hidrógenos intercambiables y de esta manera se confirmó la asignación mencionada previamente debido a que se “perdió” la señal correspondiente al alcohol y la multiplicidad del metileno vecinal al alcohol disminuyó a triplete.

En el espectro de ¹³C-RMN (Figura 4.4) se muestran todas las señales esperadas para el compuesto **11** las cuales fueron asignadas inequívocamente, en este se encontró una nueva señal en 58.76 ppm correspondiente a un carbono unido a un oxígeno de alcohol y no se identificó alguna señal correspondiente a un carbonilo de éster.

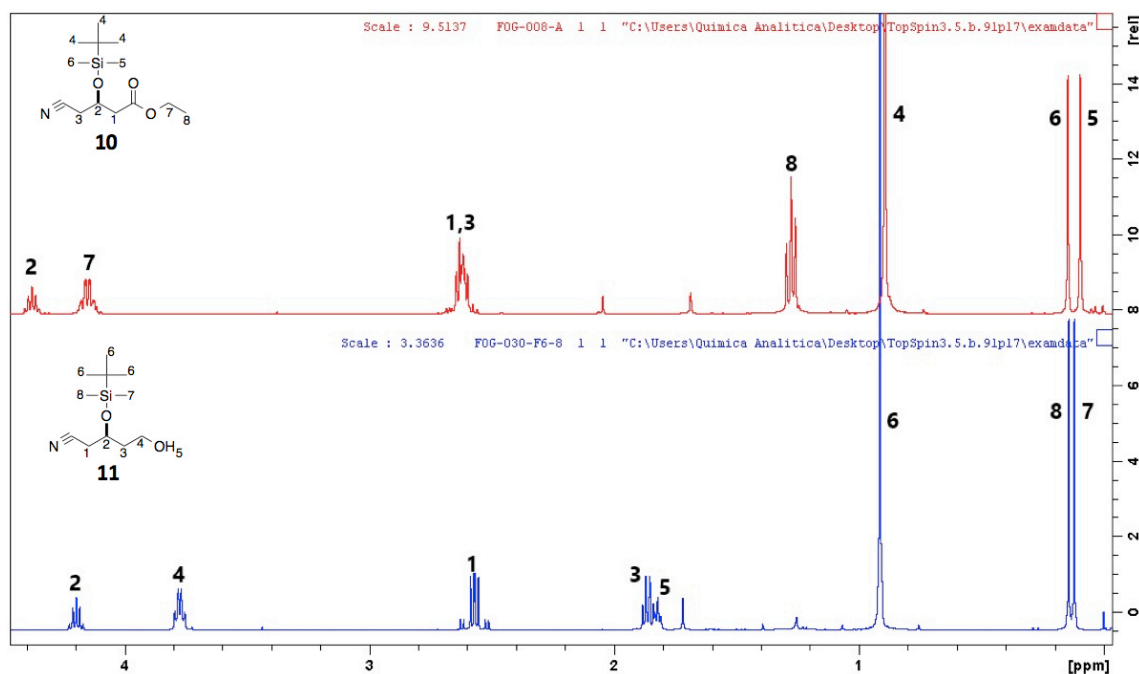


Figura 4.3 Comparación espectros de ^1H de los compuestos 10 y 11.

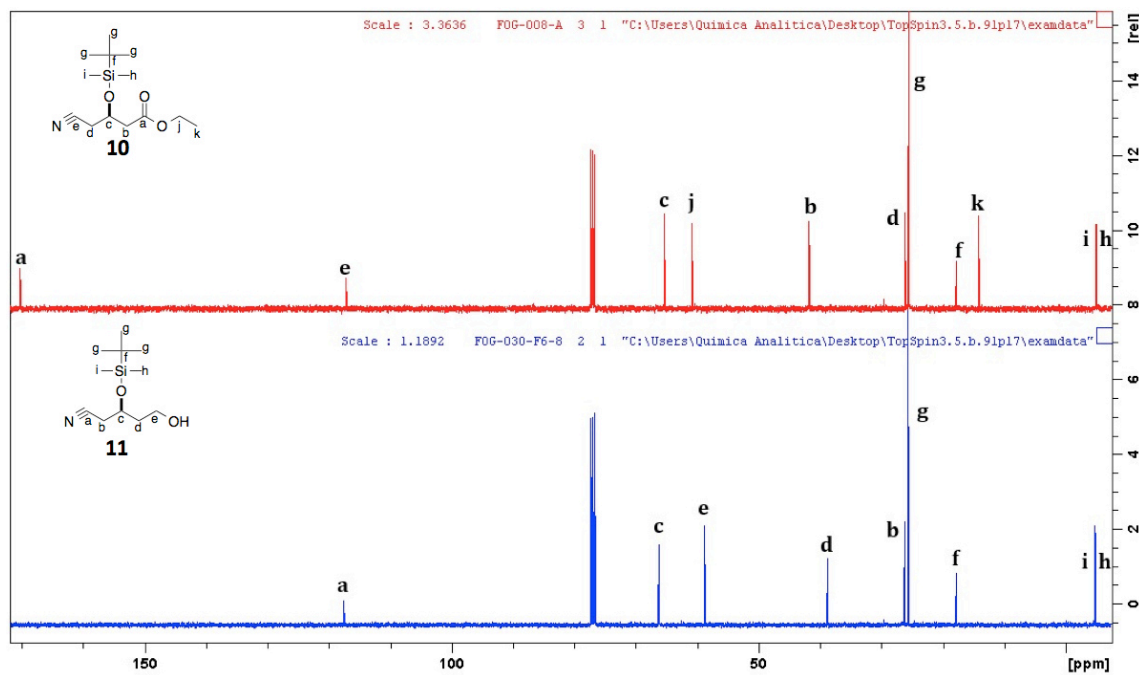


Figura 4.4 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos 10 y 11.

4.1.3 Reducción del Grupo Nitrilo con H₂/Raney-Ni

La reducción del nitrilo del compuesto **11** mediante una hidrogenación catalítica “suave” con Níquel permitió obtener el grupo amino del compuesto **6**. La reducción selectiva de grupos nitrilos mediante hidrogenación esta reportada con Raney-Ni como catalizador y calentando a 50° Celsius (Esquema 4.2) [20]. Aplicando estas condiciones de reacción con el nitrilo **11** ocurre únicamente descomposición. La disminución de la temperatura de reacción de 50° Celsius a temperatura ambiente (23-25°Celsius) permitió la obtención del compuesto **6** en buen rendimiento. Por otro lado, la cinética de una hidrogenación catalítica comienza con la adsorción del gas en el catalizador y este posteriormente se adiciona a la molécula a reducir [19], por lo tanto, al aumentar la presión del gas aumenta la cantidad de hidrógeno adsorbido y esto tiene mayor relevancia en la reacción comparado con la temperatura por lo que en este caso basta con aumentar ligeramente la presión de hidrógeno (globo doble) para llevar a cabo la reducción a temperatura ambiente (Esquema 4.1).

En el espectro de ¹H-RMN (Figura 4.5) se muestran todas las señales esperadas para el compuesto **6** las cuales fueron asignadas inequívocamente. En comparación con el espectro del compuesto **11** se identificó una nueva señal entre 2.81-2.65 ppm correspondiente a un metileno unido a un NH₂. Todas las señales se observan deformadas (anchas) esto debido a la presencia de trazas del catalizador (Raney-Ni) utilizado en la hidrogenación, este metal tiene propiedades paramagnéticas por

lo que aumenta las velocidades de relajación lo cual se observa en deformación las señales. En este caso no se observa la señal correspondiente a los hidrógenos de la amina primaria producida debido a que se utilizó metanol deuterado como disolvente de lectura.

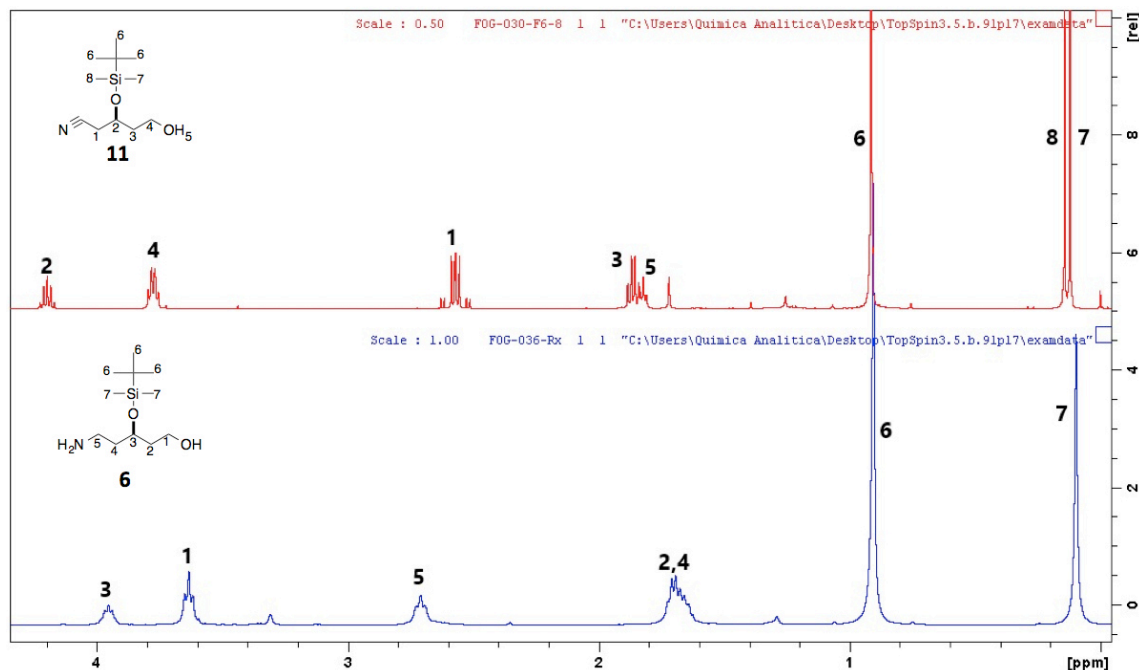


Figura 4.5 Comparación espectros de ¹H de los compuestos **11** y **6**.

En el espectro de ¹³C-RMN (Figura 4.6) se muestran todas las señales esperadas para el compuesto **6** las cuales fueron asignadas inequívocamente, una nueva señal en 39.93 ppm correspondiente a un carbono unido a un nitrógeno de amina fue identificada y no se encontró la señal correspondiente al carbono del grupo nitrilo.

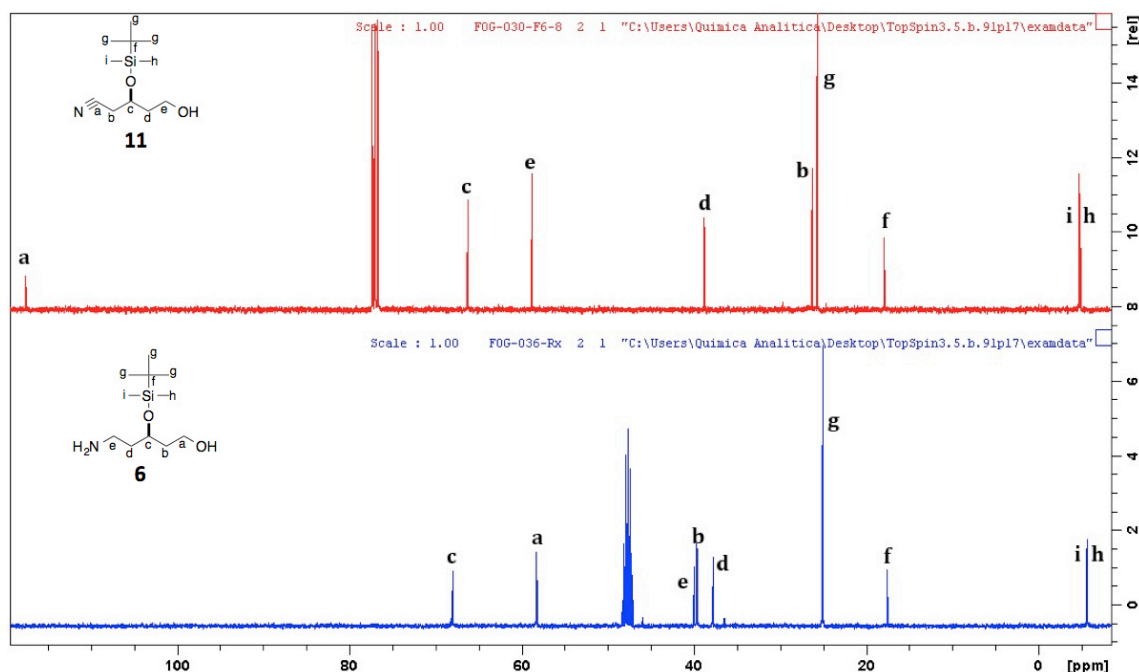
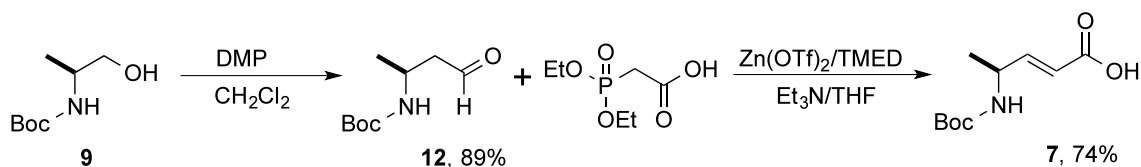


Figura 4.6 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos **11** y **6**.

4.2 Obtención de Ácido (*S,E*)-4-((*tert*butoxicarbonil)amino)pent-2-enóico (**7**)

La preparación del aminoácido vinílico **7** ya ha sido descrita previamente en la literatura a partir del aldehído **12** mediante la reacción de olefinación HWE con al cual se obtiene una completa selectividad para el isómero *E* deseado [24,25]. En este trabajo se planteó una estrategia similar que consistió en la oxidación del aminoalcohol **9** (materia prima comercial y enantioméricamente pura) con DMP para obtener el compuesto **12**, el cual se hizo reaccionar en condiciones de la reacción de HWE para obtener al compuesto **7** (Esquema 4.3).



Esquema 4.3 Preparación compuesto 7.

4.2.1 Oxidación del OH con DMP

La oxidación del compuesto **9** con DMP para la obtención del aldehído **12** ya ha sido descrita previamente obteniendo rendimientos cuantitativos [26] en donde utilizan agua como catalizador de la oxidación [27]. En el primer experimento de esta reacción no se logró obtener el aldehído deseado, posiblemente a que el DMP estuviese hidrolizado. Por lo que fue conveniente usar DMP en solución de DCM al 0.3M. Con esta modificación el aldehído **12** se obtuvo en buen rendimiento (Esquema 4.3). Hasta ahora no ha sido posible obtener este compuesto en rendimientos cuantitativos, como se reportó en la literatura.

El espectro de ^1H -RMN (Figura 4.7) mostró todas las señales esperadas para el compuesto **12** y corresponden a la literatura [26]. En comparación con el espectro de la materia prima **9** se observa una señal en 9.57 ppm característica de un hidrógeno correspondiente a un aldehído, debido a la posibilidad de una oxidación del compuesto **12** por contacto con el aire, este material se utilizaba inmediatamente después de su preparación.

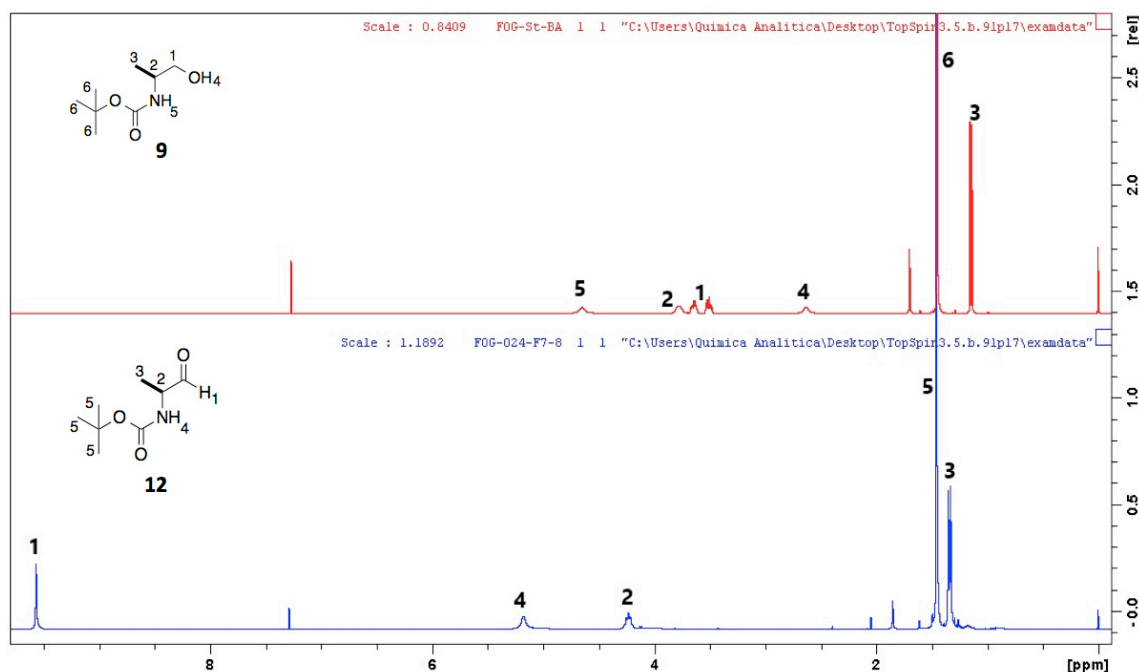


Figura 4.7 Comparación espectros de ¹H de los compuestos **9** y **12**.

4.2.2 Olefinación de HWE

Las diversas metodologías reportadas para la preparación del aminoácido vinílico **7** concuerdan en varios aspectos: son selectivas para el isómero deseado, obtienen rendimientos aceptables ($\approx 70\%$), utilizan condiciones básicas fuertes y bajas temperaturas [24,25]. Recientemente Helquist *et al.* reportaron unas condiciones mas suaves y fácil de usar en el laboratorio que están basada en el uso de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, TMEDA, DBU y THF a temperatura ambiente [17]. El $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ que actúa como ácido de Lewis ya que facilita la obtención del enolato requerido para reaccionar con el aldehído **12**, además de estabilizarlo. Por otro lado, el agente acomplejante TMEDA potencializa la selectividad hacia el isómero deseado, gracias

a esto se puede obtener la olefina **7** en condiciones moderadas y un buen rendimiento. Considerando lo anterior, se logró obtener el compuesto **7** con una completa selectividad al isómero *E* y un rendimiento ligeramente mayor al reportado (74%) (Esquema 4.3).

El espectro de ^1H -RMN (Figura 4.8) mostró todas las señales esperadas para el compuesto **7** las cuales fueron asignadas inequívocamente a partir de espectros de doble dimensión (COSY, HSQC, HMBC, etc.) y corresponden a lo reportado en la literatura [25]. En comparación con el espectro del compuesto **12** se observaron dos señales en 6.97 y 5.91 ppm características a hidrógenos olefínicos y no se identificó ninguna señal correspondiente a un hidrógeno de aldehído.

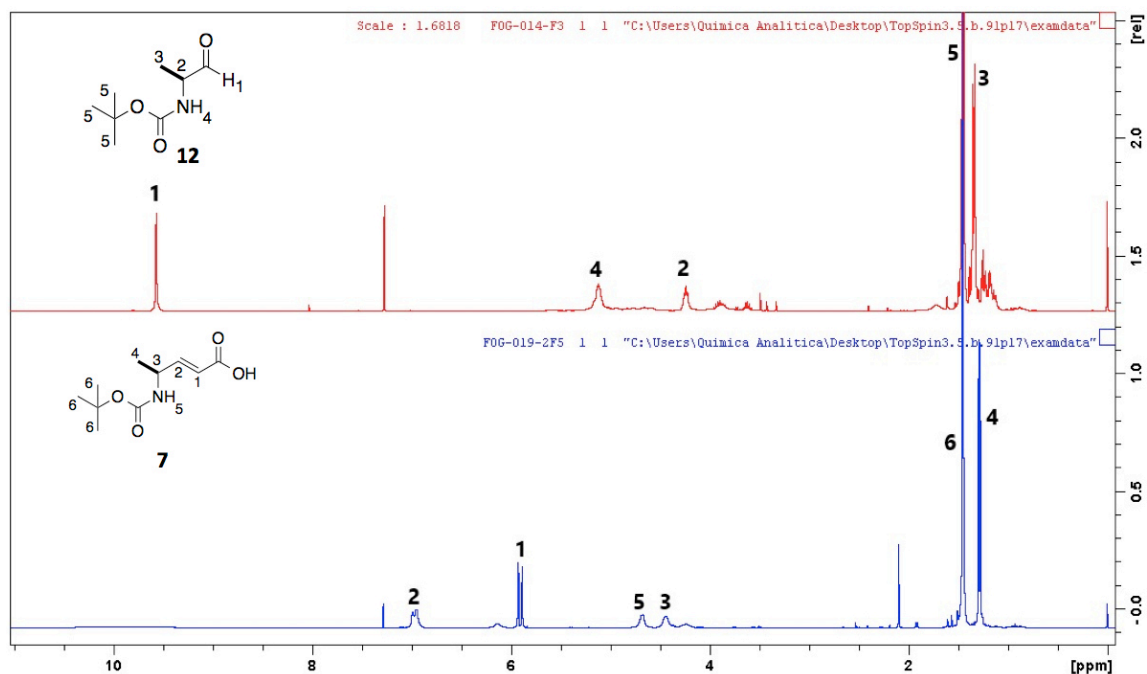


Figura 4.8 Comparación espectros de ^1H de los compuestos **12** y **7**.

El espectro de ^{13}C -RMN (Figura 4.9) mostró todas las señales esperadas para el compuesto **7** las cuales fueron asignadas inequívocamente y corresponden a la literatura [25]. En comparación con el espectro del compuesto **12** se observaron dos nuevas señales, la señal correspondiente al ácido carboxílico en 171 ppm y la señal correspondiente a uno de los carbonos olefínicos en 119 ppm. la reacción que se llevó a cabo transforma un carbono del tipo carboxilo en un carbono olefínico por lo que cambia el desplazamiento de dicho carbono (disminuye), en este caso se identificó a este carbono en 151 ppm. La diferencia en desplazamiento de los carbonos olefínicos es considerable, esto debido a que el doble enlace cuenta con resonancia hacia el grupo carbonilo desprotegiendo al carbono “c”.

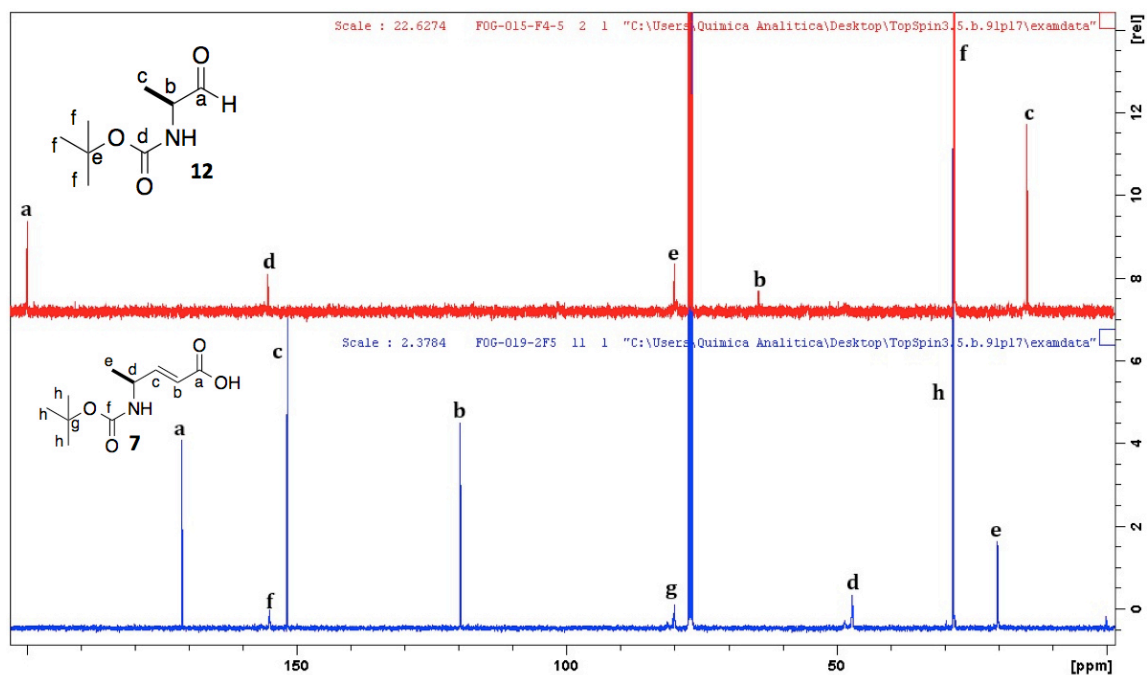
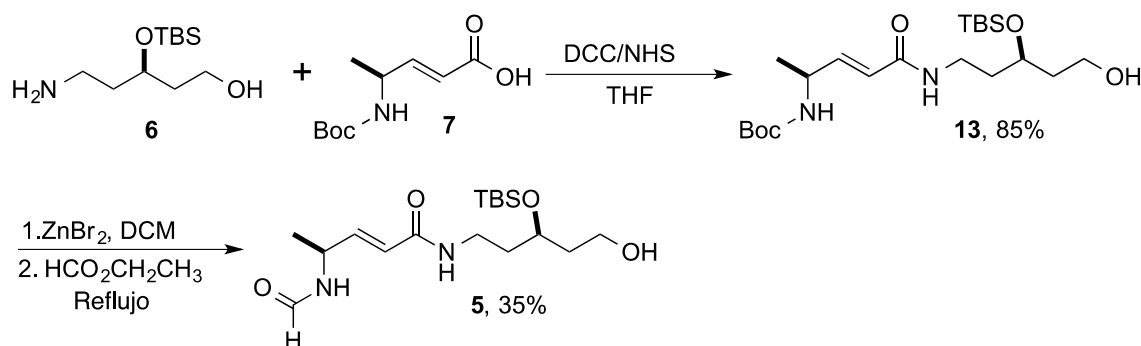


Figura 4.9 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos **12** y **7**.

4.3 Obtención de **(S,E)-N-((R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-hidroxipentil)-4-formamidopent-2-enamida (5)**

La preparación del compuesto **5** incluye en un primer paso la amidación del ácido **7** con el amino alcohol **6**, mediante el uso de condiciones de acople tradicionales con DCC/NHS. El grupo Boc de la amida **13** se eliminó en condiciones no ácidas para evitar el desprendimiento del grupo TBS. Una vez eliminado el grupo BOC del compuesto **13**, se formiló con etil formiato para obtener el compuesto **5** (esquema 4.4).



Esquema 4.4 Preparación compuesto **5**.

4.3.1 Amidación con el Aminoácido Vinílico Activado

Diversas estrategias se han desarrollado para favorecer la formación de una amida a partir de un ácido carboxílico y una amina, entre estas estrategias se

encuentra la sustitución del OH del ácido carboxílico por un mejor grupo saliente como es el caso de la NHS [16]. La estrategia para la obtención del compuesto **5** consta de dos pasos: la formación del éster de NHS y la subsecuente eliminación de la NHS por la amina deseada. La implementación de esta estrategia dio como resultado la obtención del compuesto **13** en buen rendimiento (Esquema 4.3).

El espectro de ^1H -RMN (Figura 4.10) mostró todas las señales esperadas para el compuesto **13** las cuales fueron asignadas inequívocamente a partir de espectros de doble dimensión (COSY, HSQC, HMBC, etc.). En el espectro se observan señales en las que convergen las de las materias primas con pequeñas variaciones (amida). Se observaron todas las señales provenientes de los compuestos precursores y se identificó una nueva señal en 6.48 ppm correspondiente al NH de la enamida.

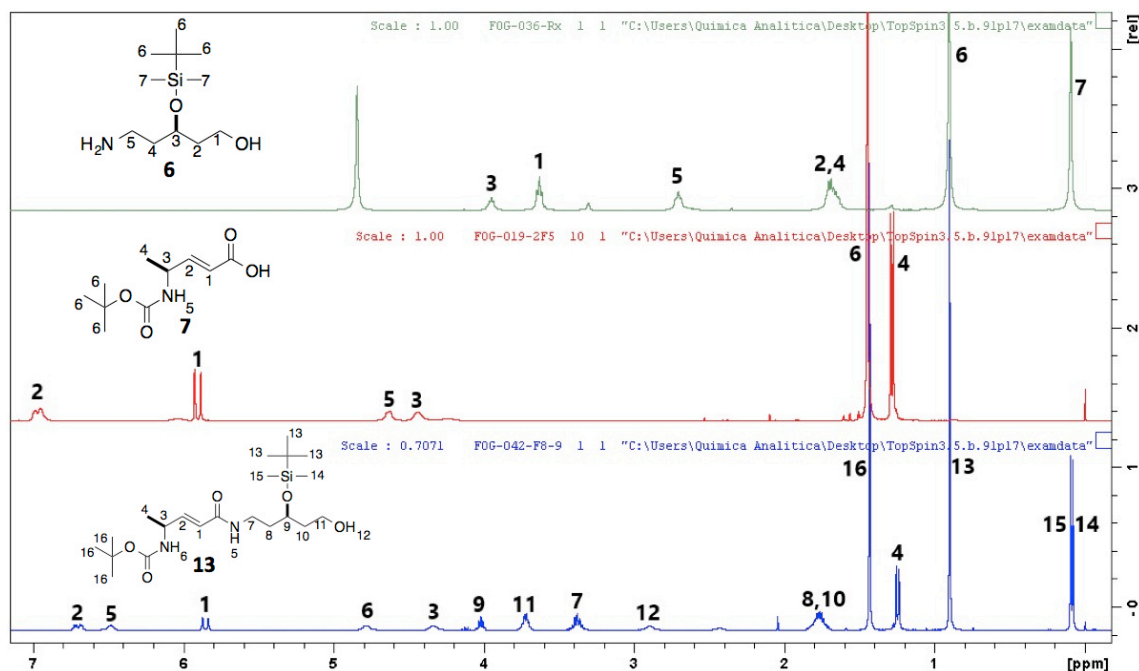


Figura 4.10 Comparación espectros de ^1H de los compuestos **6**, **7** y **13**.

El espectro de ^{13}C -RMN (Figura 4.11) mostró todas las señales esperadas para el compuesto **13**, tal y como se mencionó anteriormente con el espectro de hidrógeno sucedió lo mismo en el espectro de carbono, se observaron todas las señales de los compuestos precursores con la única diferencia en el desplazamiento del carboxilo de la amida formada en 165.64 ppm ya que este está más apantallado que en el ácido carboxílico por lo que disminuye considerablemente su desplazamiento.

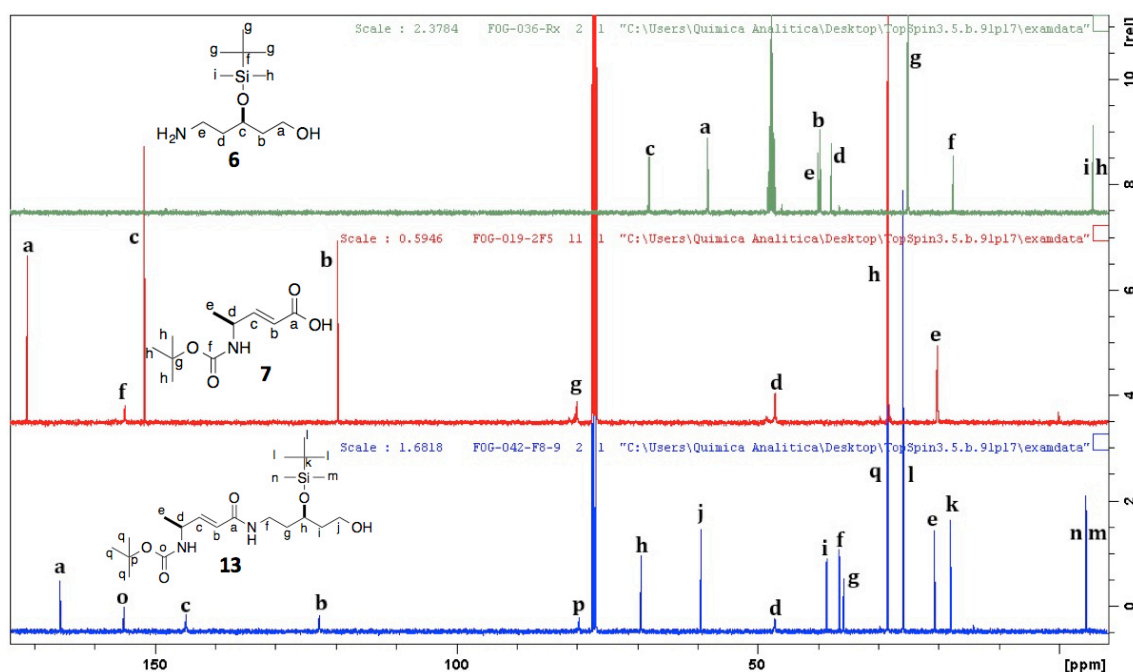
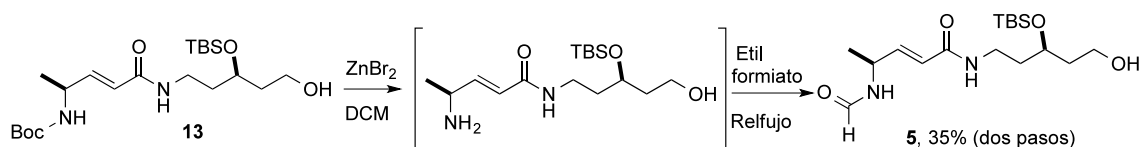


Figura 4.11 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos **6**, **7** y **13**.

4.3.2 Desprotección/Formilación del Compuesto **13**

Como era de esperarse la desprotección del compuesto **13** con ácido trifluoroacético o fórmico (comúnmente usados en la desprotección de grupos

Boc[28]) causó la eliminación del grupo TBS. De acuerdo a los reportes encontrados en la literatura el ZnBr_2 favorece la desprotección selectiva del grupo Boc sin eliminar los grupos TBS [29]. Al hacer reaccionar el compuesto **13** con ZnBr_2 la desprotección del grupo Boc ocurrió suavemente y en rendimiento cuantitativo (observado por RMN). Con la amina libre (Esquema 4.5) disponible se realizó la formilación con etil formiato [30], no era recomendable el uso directo del ácido fórmico (o de su éster de NHS) ya que potencialmente eliminara el grupo TBS del compuesto **13**. El etil formiato no fue selectivo hacia la N-formilación ya que un producto bis-formilado en el nitrógeno y el oxígeno libre del compuesto **13** también fue obtenido disminuyendo el rendimiento del compuesto **5** hasta 35%. Hasta el momento el compuesto **5** es obtenido mediante la formilación con etil formiato a reflujo en tiempos cortos de reacción sin que la materia prima sea formilada en su totalidad ya que entre mayor sea el tiempo de reacción es mayor la producción del compuesto bis-formilado. Es recomendable proteger el OH libre con algún grupo que sea fácil de remover como el grupo acetilo.



Esquema 4.5 Desprotección grupo Boc/ formilación par a la obtención compuesto **5**.

El espectro de ^1H -RMN (Figura 4.12) mostró todas las señales esperadas para el compuesto **5** las cuales fueron asignadas inequívocamente a partir de espectros en segunda dimensión (COSY, HSQC, HMBC, etc.). En contraste con el espectro del

compuesto **13** se identificó una nueva señal en 8.15 ppm la cual corresponde al grupo formilo adicionado y no se identificó ninguna señal correspondiente al *tert*-butilo del grupo protector Boc.

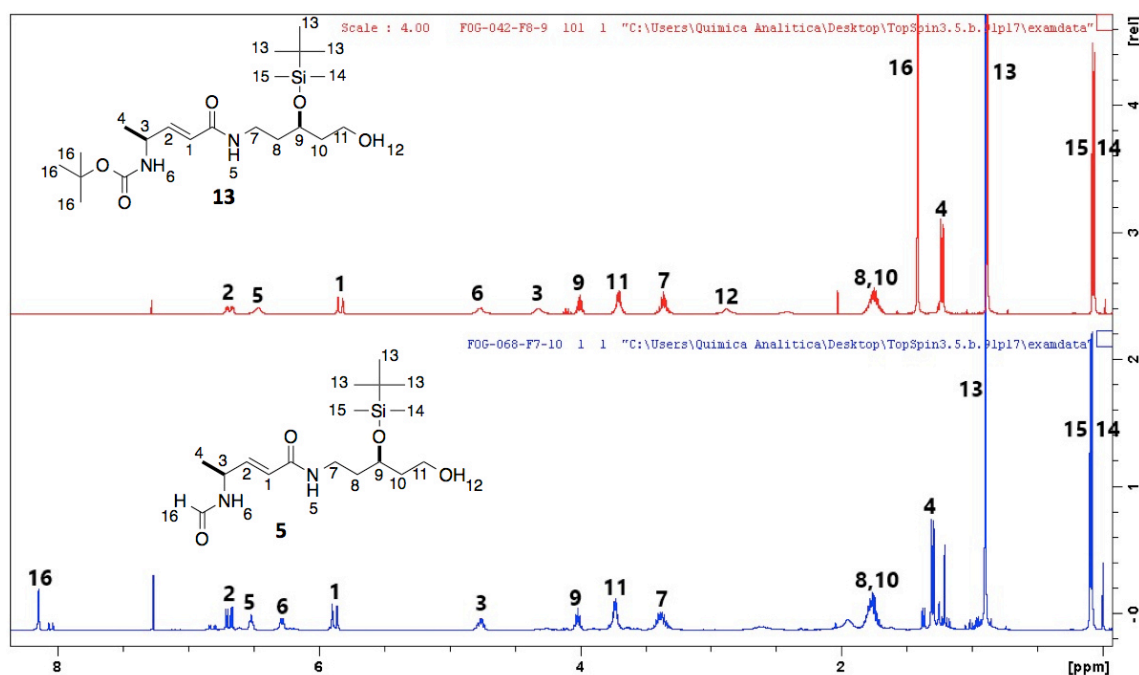


Figura 4.12 Comparación espectros de ^1H de los compuestos **13** y **5**.

El espectro de ^{13}C -RMN (Figura 4.13) mostró todas las señales esperadas para el compuesto **5** las cuales fueron asignadas inequívocamente. En contraste con el espectro del compuesto **13** se identificó una nueva señal en 160 ppm correspondiente al carbonilo de la formamida y no se logró identificar ninguna señal correspondiente a los carbonos del grupo protector Boc.

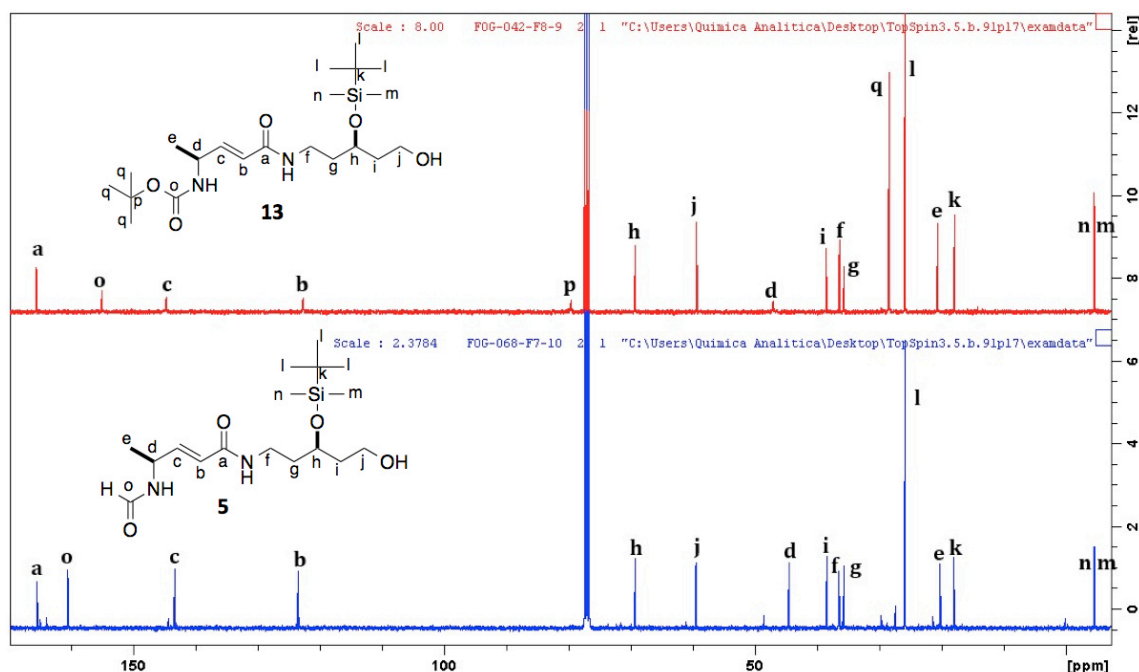
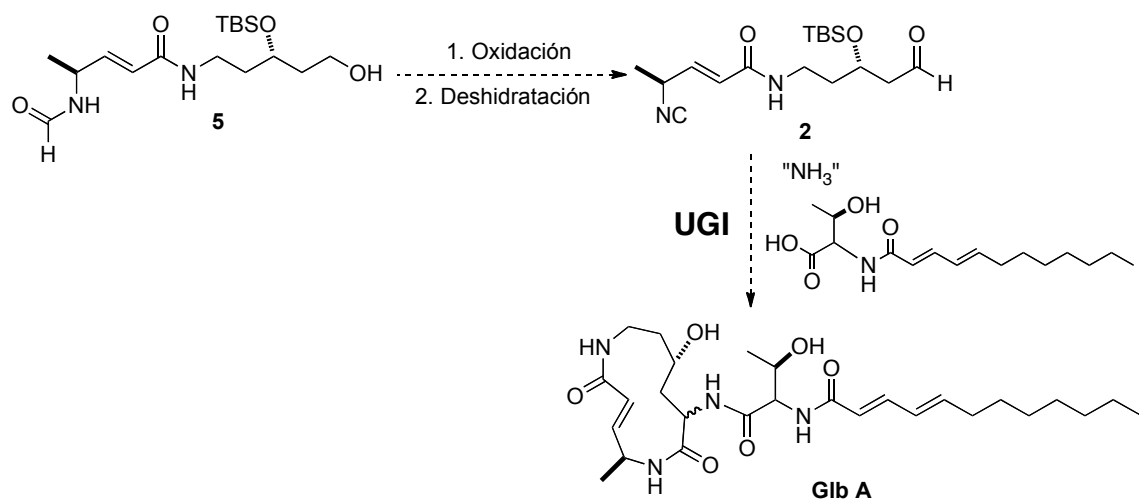


Figura 4.13 Comparación espectros de ^{13}C de los compuestos **13** y **5**.

4.4 Aproximación en la Síntesis Total de Glidobactin A

La obtención del compuesto **5** es una gran aproximación en la síntesis total de glidobactin A debido a que esta molécula cuenta con los 12 átomos que comprenden el macrociclo de glidobactin A. Para la conversión del compuesto **5** en la materia prima bifuncional **2** para la RMC de Ugi solo se requiere la oxidación del alcohol primario hacia aldehído y la deshidratación de la formamida hacia isonitrilo (Esquema 4.6), estas conversiones se podrían llevar a cabo en un proceso *one pot* [18]. Posteriormente el compuesto **2** se sometería a la RMC de Ugi (utilizando las materias primas indicadas) y, a la eliminación del grupo protector TBS para así obtener a glidobactin A (Esquema 4.6).

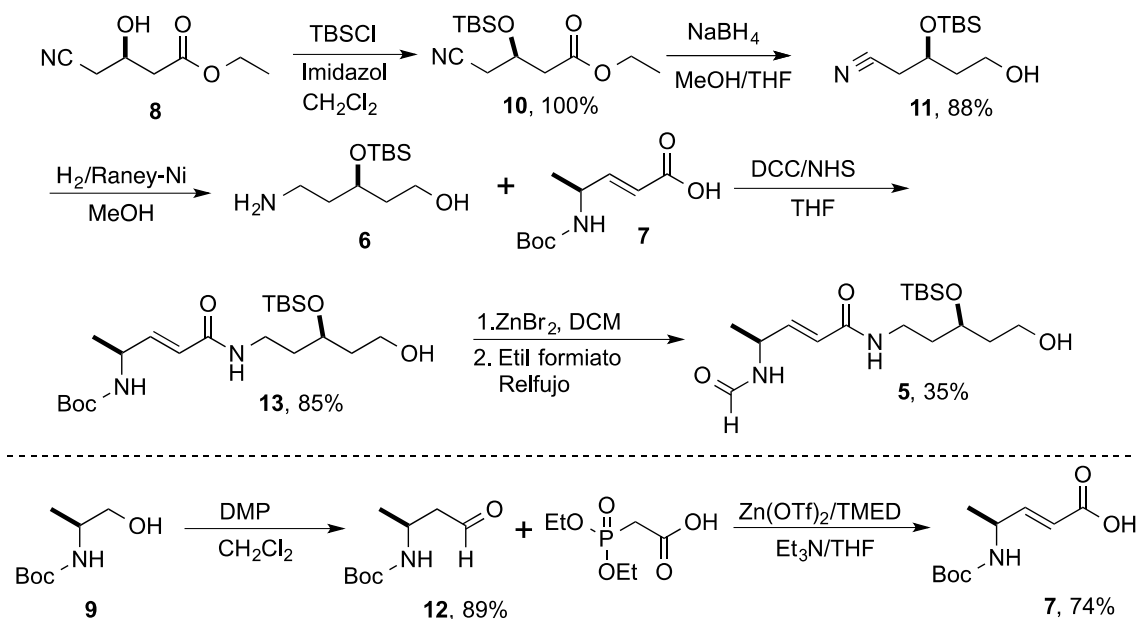


Esquema 4.6 Propuesta de síntesis total de Glidobactin A a partir del intermediario 5.

5. CONCLUSIONES

- Se mejoró la metodología de preparación de uno de los intermediarios clave en la síntesis de estatinas disminuyendo en un paso la síntesis y aumentando los rendimientos a más de 85%.
- Se obtuvo la reducción de un etil éster a su respectivo alcohol mediante con $\text{NaBH}_4\text{-MeOH}$, en menor tiempo y mejor rendimiento que lo reportado en la síntesis de estatinas.
- Se logró realizar la hidrogenación catalítica del grupo nitrilo presente en uno de nuestros intermediarios en condiciones suaves y con buen rendimiento.
- Se obtuvo selectivamente y en buen rendimiento el aminoácido vinílico mediante una reacción HWE usando las condiciones descritas por Helquist que son mas suaves y fáciles de usar en el laboratorio.
- La activación del aminoácido vinílico con NHS permitió tener un buen rendimiento en la amidación posterior.
- El ZnBr_2 elimina selectivamente el grupo protector Boc en presencia del TBS.
- El etil formiato en calentamiento a reflujo no resultó selectivo en la N-formilación de un compuesto que posee un hidróxido libre.

- La preparación del compuesto **5** incluye 6 pasos con un rendimiento del 25%



Esquema 5.1 Ruta sintetica para la preparación del intermediario **5**.

6. PERSPECTIVAS

- Proteger el alcohol primario con el fin de que no sea alterado en el paso de formilación.
- Desarrollar una metodología *one-pot* para la preparación del bifuncional **2**.
- Aplicar la reacción de Ugi para la preparación del macrociclo de Glidobactin A.
- Realizar la síntesis total de Glidobactin A.
- Realizar análogos en la cadena lateral de glidobactin A.
- Realizar análogos en los centros quirales del macrociclo de glidobactin A.
- Probar los análogos producidos frente a líneas celulares tumorales *in vitro*.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Brauch, S., Van Berkel, S. S., & Westermann, B. (2013). Higher-order multicomponent reactions: Beyond four reactants. *Chemical Society Reviews*, 42(12), 4948-4962.
2. Zhu, J., Wang, Q., & Wang, M. (2015). *Multicomponent reactions in organic synthesis* (1st ed.). DE: Wiley-VCH.
3. Nenajdenko, V. (2012). *Isocyanide chemistry* (1. Aufl. ed). DE: Wiley-VCH.
4. Varadi, A., Palmer, T., Dardashti, R., & Majumdar, S. (2016;2015;). Isocyanide-based multicomponent reactions for the synthesis of heterocycles. *Molecules*, 21(1), E19.
5. Touré, B. B., & Hall, D. G. (2009). Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies. *Chemical Reviews*, 109(9), 4439-4486.
6. Zhu, J. & Bienaymé, H. (2005). *Multicomponent reactions*. DE: Wiley-CVH.

7. Adams, J. (2003). The proteasome: Structure, function, and role in the cell. *Cancer Treatment Reviews*, 29(1), 3-9.
8. Dou, Q., & Zonder, J. (2014). Overview of proteasome inhibitor-based anti-cancer therapies: Perspectives on bortezomib and second generation proteasome inhibitors versus future generation inhibitors of ubiquitin-proteasome system. *Current Cancer Drugs Targets*, 14(6), 517-536.
9. Moreau, P., Richardson, P. G., Cavo, M., Orlowski, R. Z., San Miguel, J. F., Palumbo, A., & Harousseau, J. (2012). Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*, 120(5), 947-959.
10. Bachmann, A., Opoku-Ansah, J., Ibarra-Rivera, T., Yco, L., Ambadi, S., Roberts, C., Chang, C., & Pirrung, M. (2016). Syrbactin structural analog TIR-199 blocks proteasome activity and induces tumor cell death. *Journal of Biological Chemistry*, 291(16), 8350-8362.
11. Frankland-Searby, S., & Bhaumik, S. R. (2012). The 26S proteasome complex: An attractive target for cancer therapy. *Biochimica Et Biophysica Acta – Reviews on Cancer*, 1825(1), 64-76.
12. Krahn, D., Ottmann, C., & Kaiser, M. (2011). The chemistry and biology of syringolins, glidobactins and cepafungins (syrbactins). *Natural Product Reports*, 28(11), 1854-1867.

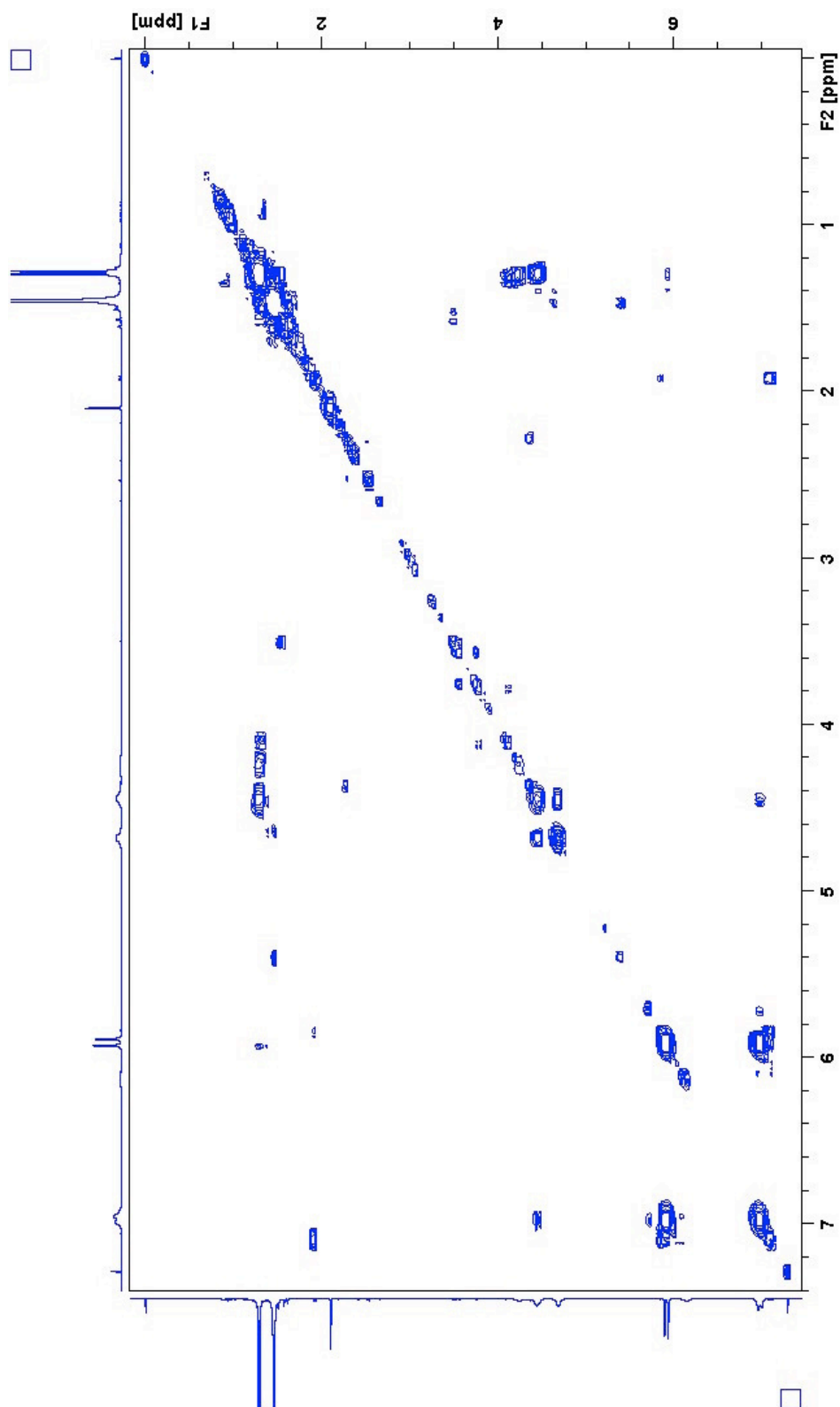
- 13.Archer, C. R., Groll, R., Stein, M. L., Schellenberg, B., Clerc, J., Kaiser, M., Kondratyuk, T. P., Pezzuto, J. M., Dudler, R., & Bachmann, A. (2012). Activity enhancement of the synthetic syrbactin proteasome inhibitor hybrid and biological evaluation in tumor cells. *Biochemistry*, 51(34), 6880-6888.
- 14.Schmidt, U., Kleefeldt, A., & Mangold, R. (1992). The Synthesis of glidobactin A. *Journal of the Chemical Society – Series Chemical Communications*, (22), 1687-1689.
- 15.Clerc, J., Groll, M., Illich, D. J., Bachmann, A. S., Huber, R., Schellenberg, B., Dudler, R., & Kaiser, M. (2009). Synthetic and structural studies on syringolin A and B reveal critical determinants of selectivity and potency of proteasome inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(16), 6509-6512.
- 16.Pirrung, M. C., Biswas, G., & Ibarra-Rivera, T. R. (2010). Total synthesis of syringolin A and B. *Organic Letters*, 12(10), 2402-2405.
- 17.Schauer, D. J., & Helquist, P. (2006). Mild zinc-promoted horner-Wadsworth-Emmons reactions of diprotic phosphonate reagents. *Synthesis*, (21), 3654-3660.
- 18.Chiba, T., Hosono, H., Nakagawa, K., Asaka, M., Takaeda, H., Matsuda, A., & Ichikawa, S. (2014). Total synthesis of Syringolin A and

improvement of its biological activity. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(19), 4836-4839.

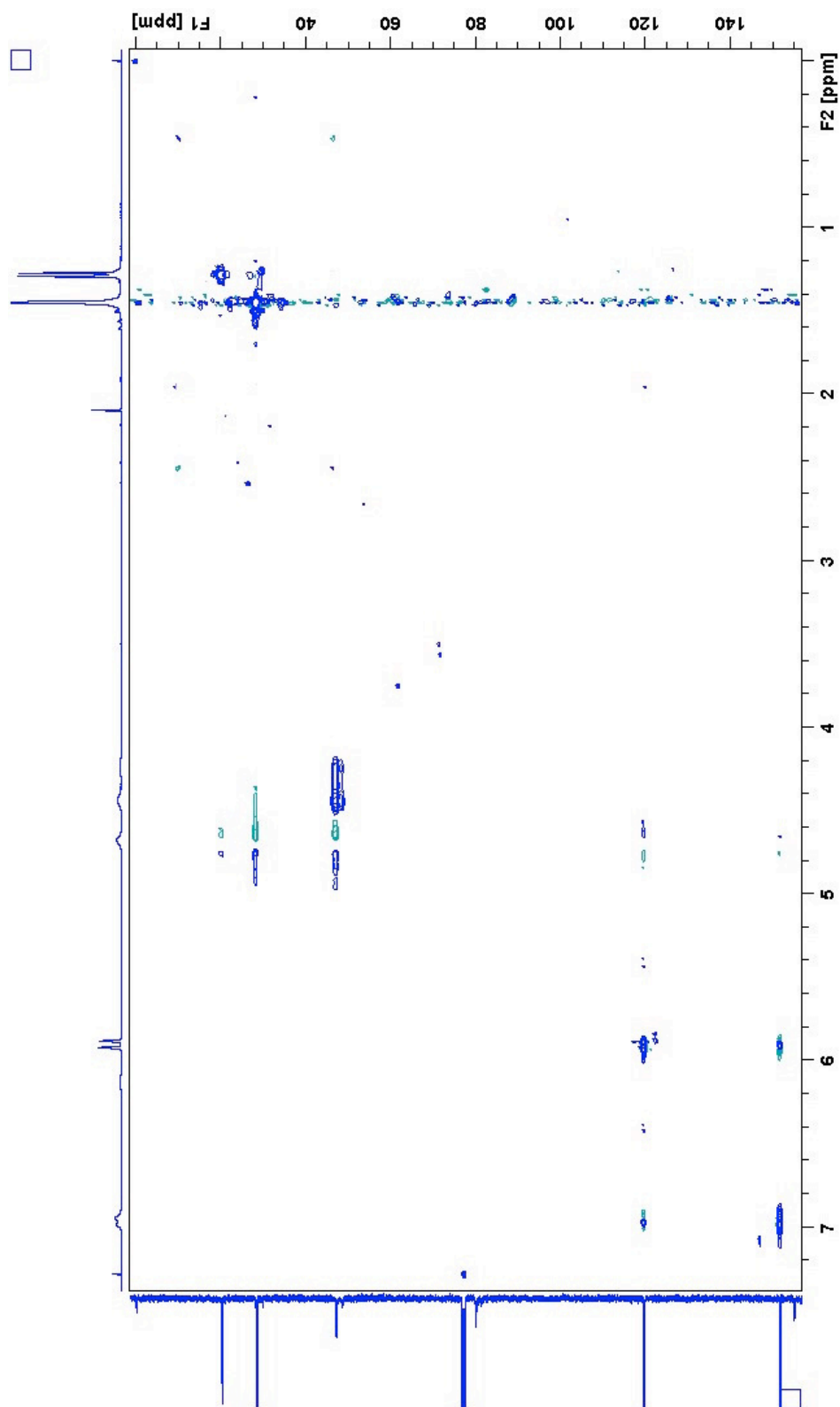
19. Bruice, P. Y., Campos Olguín, V., & Durán Reyes, S. A. (2007). *Fundamentos de química orgánica*. México: Pearson/Educación.
20. Lim, Y. M., Han, Y. T., Lee, B. G. & Song, Y. S. (2009). *Patente WO 2009/054693 A2*. Seúl: Word Intellectual Property Organization.
21. Cho, Y. H., Roh, K. R., Shin, J. H., Chun, J. P., Yu, H. S. & Cho, C. W. (2002). *Patente WO 02/096915 A1*. Seúl: Word Intellectual Property Organization.
22. Boechat, N., Santos, J. C., Souza, J., Mello, P. S. & Nora, M. V. (2004). A simple reduction of methyl aromatic esters to alcohols using sodium borohydride-methanol system. *Tetrahedron Letters*, 45(31), 6021-6022.
23. Thirumalai, S., Eswaraiah, S. & Venkat, G. (2015). *Patente WO 2015/087351 A2*. Hyderabad: Word Intellectual Property Organization.
24. Conroy, T., Guo, J. T., Hunt, N. H., & Payne, R. J. (2010). Total synthesis and antimalarial activity of symplostatin 4. *Organic Letters*, 12(23), 5576-5570.

25. Grison, C., Genève, S., Halbin, E., & Coutrot, P. (2001). Stereoselective synthesis of vinylogous peptides. *Tetrahedron*, 57(23), 4903-4923.
26. Hoveyda, H., Fraser, G. L., Benakil, K., Beauchemin, S., Brassard, M., Drutz, D., Marsault, E., Ouellet, L., Peterson M. L. & Wang, Z. (2008). *Patente US20080194672 A1*. Washington: US Patent and Trademark Office.
27. Meyer, S. D., & Schreiber, S. L. (1994). Acceleration of the Dess-Martin oxidation by water. *Journal of Organic Chemistry*, 59(24), 7549-7552.
28. Wuts, P. G. M. Greene, T. W. (2007). Greene's protective groups in organic synthesis. 4th ed. Portland: Ringgold Inc.
29. Caravano, A., Chasset, S., Chevreuil, F., Faivre, F., Lecoite, N., Ledoussal, B., Le Strat, F., Richard, S., Simon, C., Vomscheid, S., Brias, J. & Barbion, J. (2016). *Patente WO 2016/156348 A1*. World Intellectual Property Organization.
30. Bauer, M., & Kizmaier, U. (2009). Straightforward synthesis of chiral hydroxy isocyanides. *European Journal of Organic Chemistry*, 2009(14), 2360-2366.

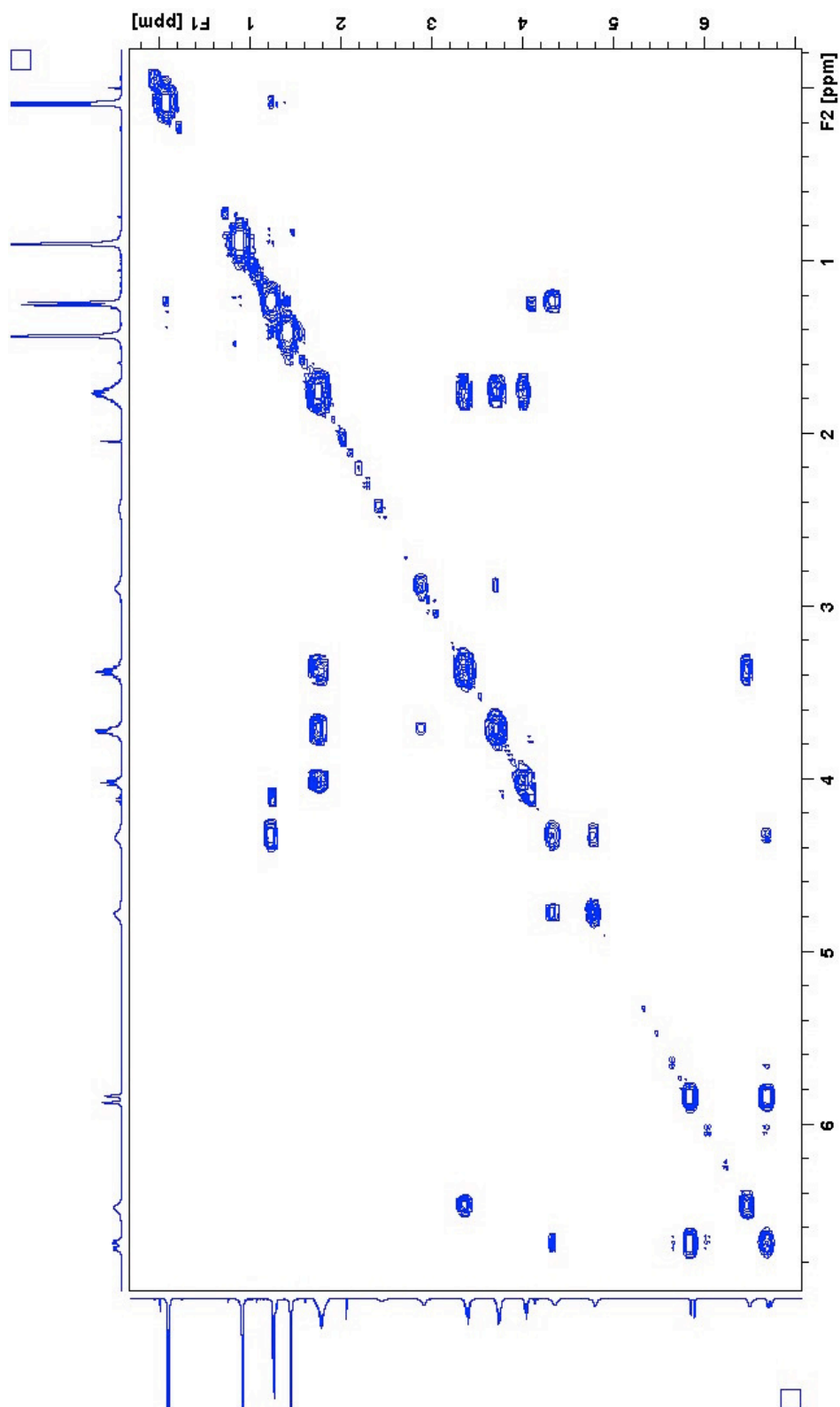
8. ANEXOS



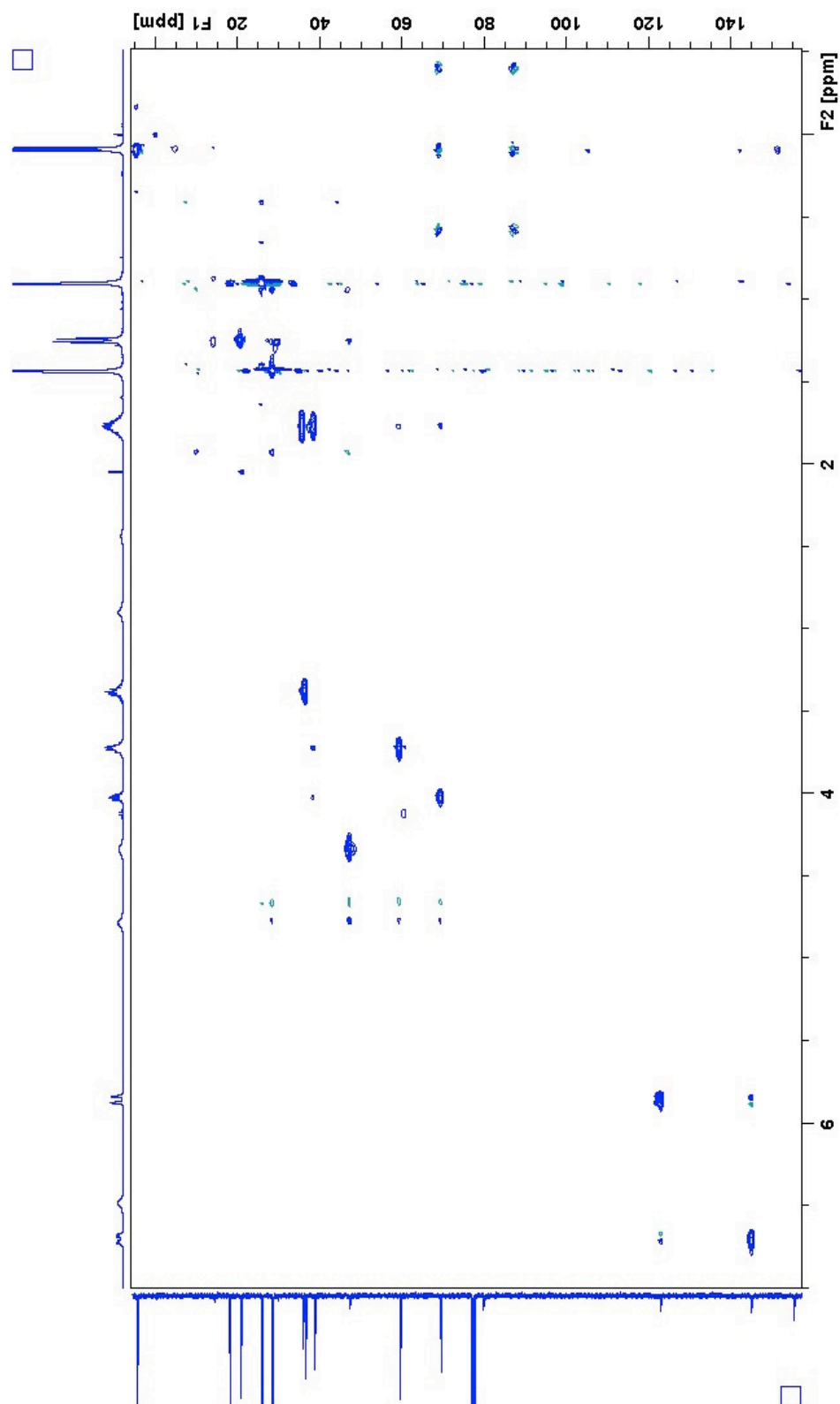
Anexo 1. Experimento COSY del compuesto 7.



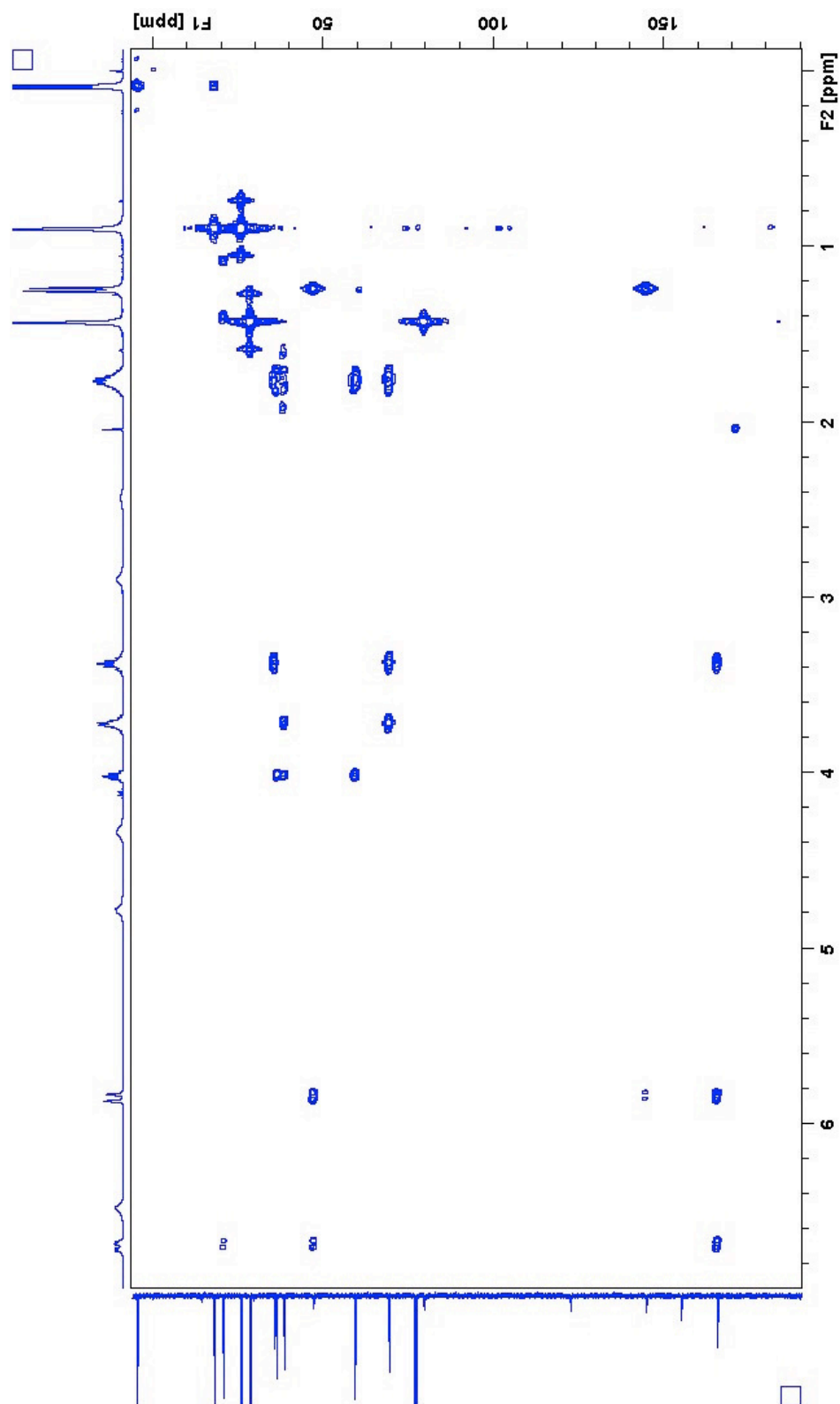
Anexo 2. Experimento HSQC del compuesto 7.



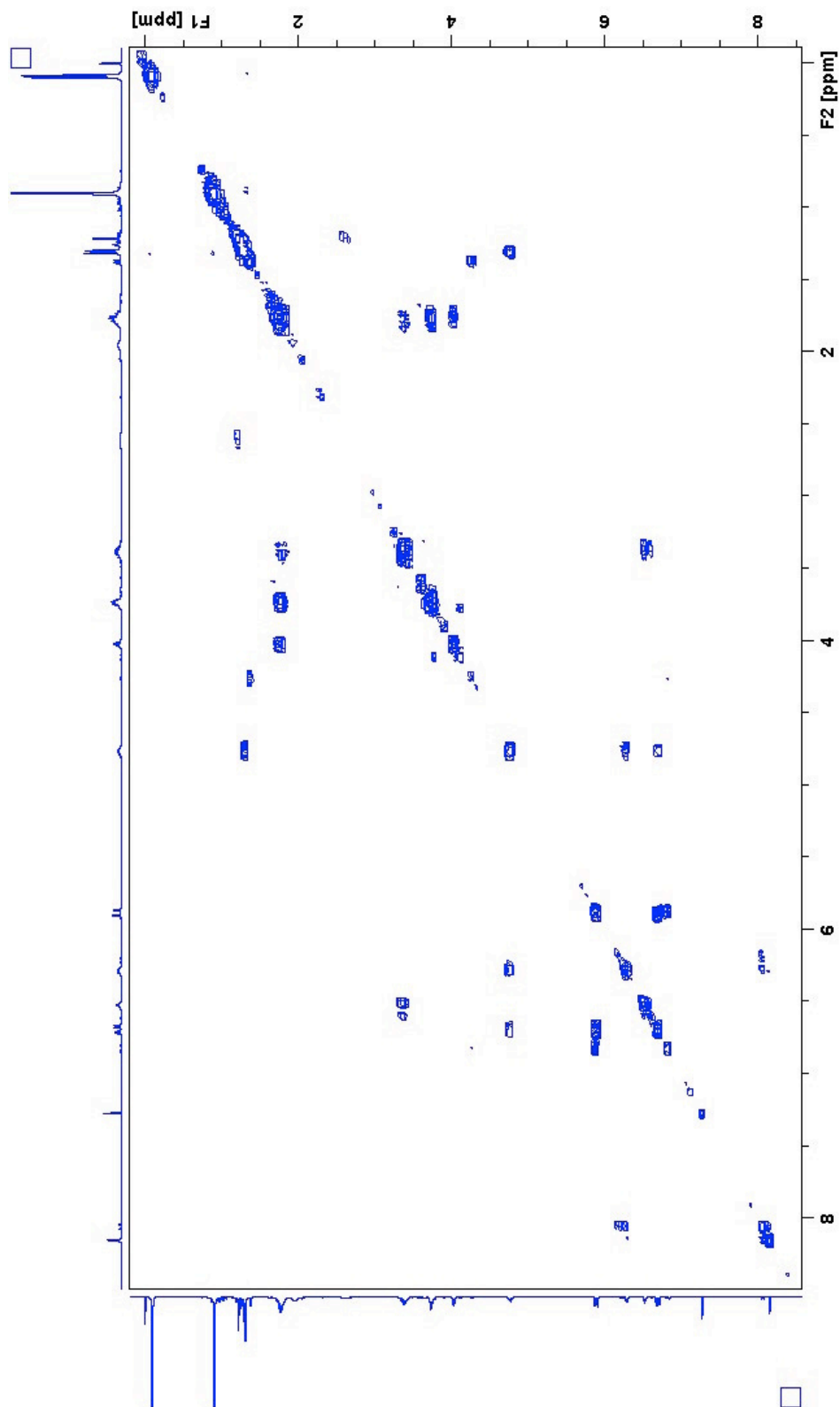
Anexo 3. Experimento COSY compuesto **13**.



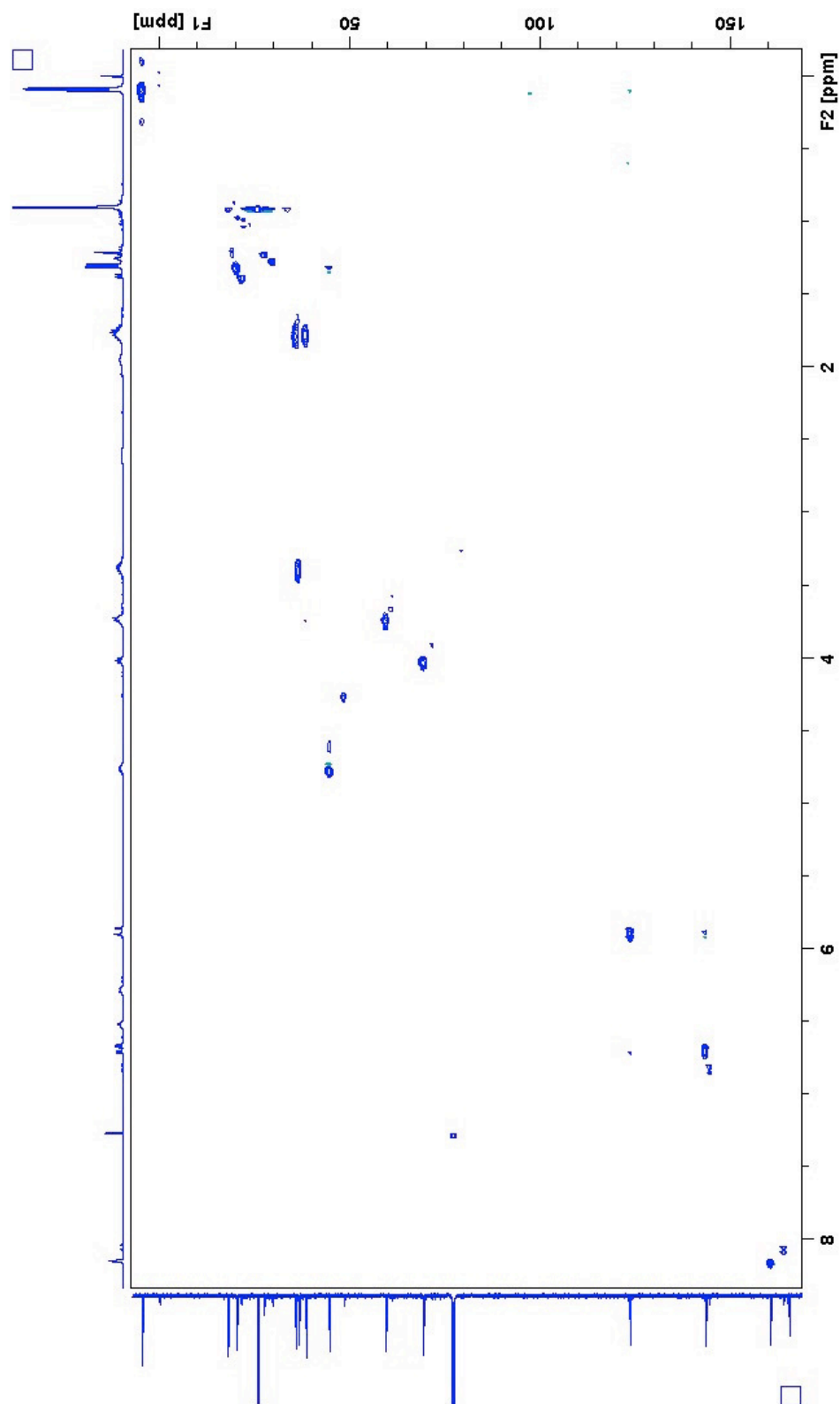
Anexo 4. Experimento HSQC del compuesto **13**.



Anexo 5. Experimento HMBC del compuesto **13**.



Anexo 6. Experimento COSY del compuesto 5.



Anexo 7. Experimento HSQC del compuesto 5.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

FERNANDO OVIEDO GARZA

Candidato para el Grado de

Maestro en Ciencias con Orientación en Química Biomédica

Título de tesis

**PREPARACIÓN DEL INTERMEDIARIO CLAVE EN LA SÍNTESIS DE LA
MACROLACTAMA DE GLIDOBACTIN A MEDIANTE LA REACCIÓN DE
MULTICOMPONENTES DE UGI**

Campo de estudio: Química Orgánica

Biografía

Datos Personales:

Nacido en Monterrey, Nuevo León, el 4 de mayo de 1992. Hijo de Francisco Oviedo López y Lidia Garza Elizondo.

Educación:

Egresado de Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultado de Ciencias Químicas.

Grado obtenido:

Lic. Químico Farmacéutico Biólogo

Experiencia Profesional:

Químico en seguimiento Farmacoterapéutico, Christus Muguerza Alta Especialidad.
Prácticas Profesionales en el laboratorio de bioequivalencia IPHARMA S. A. De C. V.